

MONOGRAPHIE

AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr **COLUMVI**[®]

glofitamab pour injection

Concentré pour solution pour perfusion intraveineuse

1 mg/ml

Norme reconnue

Antinéoplasique, anticorps monoclonal (immunoglobuline G1 humanisée recombinante)

Code ATC : L01FA80

COLUMVI, qui est indiqué pour :

- le traitement des adultes présentant un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) récidivant ou réfractaire sans autres précisions, un LDGCB découlant d'un lymphome folliculaire (LFT) ou un lymphome médiastinal primitif à cellules B (LMPCB), qui ont reçu au moins deux lignes de traitement systémique et qui ne peuvent recevoir une thérapie cellulaire CAR-T ou n'y sont pas admissibles, ou qui ont déjà reçu une thérapie cellulaire CAR-T,

bénéficie d'une autorisation de mise en marché avec conditions, dans l'attente des résultats d'études permettant d'attester son bienfait clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir des renseignements supplémentaires sur COLUMVI, veuillez consulter le site Web de Santé Canada sur les avis de conformité avec conditions – médicaments : www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/avis-conformite/conditions.html.

Hoffmann-La Roche Limited/Limitée
7070 Mississauga Road
Mississauga (Ontario) L5N 5M8

Date de l'autorisation
initiale :

24 mars 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 265517

COLUMVI[®] est une marque déposée de F. Hoffmann-La Roche AG, utilisée sous licence.
© 2023, Hoffmann-La Roche Limited/Limitée

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un AC-C est un type d'autorisation de mise en marché accordée à un produit sur la base de données d'efficacité clinique prometteuses, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits autorisés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont destinés au traitement, à la prévention ou au diagnostic d'une maladie grave, mettant la vie en danger ou extrêmement débilitante. Ils ont démontré un bienfait prometteur, sont de grande qualité et affichent un profil d'innocuité acceptable, sur la base d'une évaluation des risques et des bienfaits correspondants. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ont fourni la preuve que leur profil bienfaits/risques est sensiblement meilleur que celui des médicaments existants. Santé Canada a donc décidé de mettre ce produit à la disposition des patients, à la condition que les commanditaires entreprennent des études cliniques supplémentaires pour vérifier les bienfaits escomptés, dans les délais convenus.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

SO

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	3
TABLE DES MATIÈRES	3
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	5
1 INDICATIONS	5
1.1 Enfants	5
1.2 Personnes âgées	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques	6
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	7
4.3 Reconstitution	11
4.4 Administration	12
4.5 Dose oubliée	13
5 SURDOSAGE	13
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	13
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	14
7.1 Populations particulières	18
7.1.1 Femmes enceintes	18
7.1.2 Femmes qui allaitent	18
7.1.3 Enfants	18
7.1.4 Personnes âgées	18
8 EFFETS INDÉSIRABLES	18
8.1 Aperçu des effets indésirables	18
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	19
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	22
8.4 Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	23
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation	24
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	24
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	24
9.3 Interactions médicament-comportement	24
9.4 Interactions médicament-médicament	25
9.5 Interactions médicament-aliment	25
9.6 Interactions médicament-plante médicinale	25
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	25

10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	25
10.1	Mode d'action	25
10.2	Pharmacodynamie	26
10.3	Pharmacocinétique	26
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	27
12	PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT	28
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		29
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	29
14	ÉTUDES CLINIQUES	30
14.1	Études cliniques par indication	30
14.3	Immunogénicité	32
15	MICROBIOLOGIE	32
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	33
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS		35

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

COLUMVI (glofitamab pour injection) est indiqué pour :

- le traitement des adultes présentant un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) récidivant ou réfractaire sans autres précisions, un LDGCB découlant d'un lymphome folliculaire (LFT) ou un lymphome médiastinal primitif à cellules B (LMPCB), qui ont reçu au moins deux lignes de traitement systémique et qui ne peuvent recevoir une thérapie cellulaire CAR-T ou n'y sont pas admissibles, ou qui ont déjà reçu une thérapie cellulaire CAR-T.

1.1 ENFANTS

Enfants (< 18 ans) : D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de COLUMVI n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique; 14 ÉTUDES CLINIQUES; et 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques).

1.2 PERSONNES ÂGÉES

Personnes âgées (≥ 65 ans) : On n'a pas observé de différences pour ce qui est de l'innocuité et de l'efficacité de COLUMVI entre les patients de 65 ans et plus et ceux de moins de 65 ans (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées; et 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques).

2 CONTRE-INDICATIONS

COLUMVI est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à un ingrédient de sa présentation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, consulter la section 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Syndrome de libération de cytokines – Des cas de syndrome de libération de cytokines (SLC), un syndrome pouvant être grave ou mettre la vie en danger, sont survenus chez des patients traités par COLUMVI. Administrer un prétraitement par l'obinutuzumab 7 jours avant l'administration de COLUMVI et instaurer le traitement par COLUMVI à des doses qui seront augmentées graduellement afin de réduire le risque de SLC. Surveiller les patients pendant au moins 10 heures après la première perfusion, puis selon les indications cliniques lors des perfusions subséquentes. Traiter les cas de SLC grave ou mettant la vie en danger par l'administration de tocilizumab seul ou en association avec un corticostéroïde. Interrompre le traitement par COLUMVI jusqu'à la résolution du SLC, ou l'arrêter définitivement selon la gravité du syndrome (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 CONSIDÉRATIONS POSOLOGIQUES

Afin d'améliorer la traçabilité des produits médicinaux biologiques, il faut indiquer clairement dans le dossier du patient le nom commercial et le numéro de lot du produit administré.

Le traitement par COLUMVI ne doit être administré que sous la surveillance d'un professionnel de la santé expérimenté dans le traitement du cancer et qui dispose du soutien médical voulu pour la prise en charge des réactions sévères associées au SLC. Avant d'administrer la perfusion de COLUMVI aux cycles 1 et 2, le professionnel de la santé doit s'assurer d'avoir au moins 1 dose de tocilizumab au cas où un SLC surviendrait. Il doit aussi s'assurer de pouvoir administrer une dose supplémentaire de tocilizumab dans les 8 heures suivant l'administration de la première dose (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

COLUMVI ne doit pas être administré aux patients ayant une infection active.

Pour obtenir des renseignements sur la posologie et la fréquence d'administration du tocilizumab, voir le Tableau 3.

Prétraitement par l'obinutuzumab

Chez tous les patients, il faut administrer une dose unique de 1 000 mg d'obinutuzumab le jour 1 du cycle 1 (7 jours avant l'instauration du traitement par COLUMVI; voir [Tableau 2](#) et 4.5 Dose oubliée). Le but du prétraitement par l'obinutuzumab est de provoquer une déplétion des lymphocytes B circulants et des lymphocytes B dans les tissus et de réduire ainsi le risque de SLC.

L'obinutuzumab doit être administré par perfusion intraveineuse à une vitesse de 50 mg/h. On peut augmenter la vitesse de perfusion de 50 mg/h à la fois toutes les 30 minutes, jusqu'à concurrence de 400 mg/h.

Consulter la monographie de l'obinutuzumab pour obtenir tous les renseignements sur la prémédication par l'obinutuzumab, la préparation et l'administration de l'obinutuzumab, ainsi que les mises en garde et précautions concernant son utilisation et la prise en charge de ses effets indésirables.

Prémédication et médicaments prophylactiques

Prophylaxie du syndrome de libération de cytokines

Les patients qui reçoivent COLUMVI doivent être bien hydratés. La prémédication pour la réduction du risque de SLC (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS) doit être administrée selon les directives présentées au [Tableau 1](#).

Tableau 1 Médicaments administrés avant la perfusion de COLUMVI pour réduire le risque de syndrome de libération de cytokines

Cycle de traitement (jour)	Patients devant recevoir la prémédication	Prémédication	Administration
Cycle 1 (jour 8, jour 15); cycle 2 (jour 1); cycle 3 (jour 1)	Tous les patients	Glucocorticoïde intraveineux ^a	Au moins 1 heure avant la perfusion de COLUMVI
		Analgésique/anti-pyrétique oral ^b	Au moins 30 minutes avant la perfusion de COLUMVI
		Anti-histaminique ^c	
Toutes les perfusions suivantes	Tous les patients	Analgésique/anti-pyrétique oral ^b	Au moins 30 minutes avant la perfusion de COLUMVI
		Anti-histaminique ^c	
	Patients chez qui la dose précédente a provoqué un SLC	Glucocorticoïde intraveineux ^a	Au moins 1 heure avant la perfusion de COLUMVI

a 20 mg de dexaméthasone ou 100 mg de prednisone/prednisolone ou 80 mg de méthylprednisolone

b Par exemple 1 000 mg d'acétaminophène/paracétamol

c Par exemple 50 mg de diphenhydramine

4.2 POSOLOGIE RECOMMANDÉE ET AJUSTEMENT POSOLOGIQUE

Au début du traitement, la dose de COLUMVI doit être augmentée graduellement pour réduire le risque de SLC. La dose recommandée après l'augmentation graduelle est de 30 mg.

Schéma d'augmentation graduelle de la dose de COLUMVI

Sept jours après le prétraitement par l'obinutuzumab (c.-à-d. au jour 8), une perfusion intraveineuse de 2,5 mg de COLUMVI est administrée. Les doses subséquentes sont administrées selon le schéma posologique d'augmentation graduelle de la dose, tel que présenté au [Tableau 2](#), jusqu'à l'atteinte de la dose recommandée de 30 mg. Chaque cycle de traitement comporte 21 jours.

Tableau 2 Schéma d'augmentation graduelle de la dose de la monothérapie par COLUMVI pour les patients atteints de LDGCB récidivant ou réfractaire

Cycle et jour de traitement ^a		Dose de COLUMVI	Durée de la perfusion
Cycle 1 (prétraitement et augmentation graduelle de la dose)	Jour 1	Prétraitement par l'obinutuzumab ^b	
	Jour 8	2,5 mg	4 heures ^c
	Jour 15	10 mg	
Cycle 2	Jour 1	30 mg	
Cycles 3 à 12	Jour 1	30 mg	2 heures ^d

a Chaque cycle de traitement comporte 21 jours.

b Voir *Prétraitement par l'obinutuzumab*, ci-dessus.

c Quand la dose précédente de COLUMVI a causé un SLC, la durée de la perfusion peut aller jusqu'à 8 heures (voir le [Tableau 3](#) et la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

d À la discrétion du médecin traitant, si la perfusion précédente a été bien tolérée. Quand la dose précédente a causé un SLC, la durée de la perfusion doit être maintenue à 4 heures.

Surveillance après la perfusion

- On doit surveiller tous les patients pour déceler les signes et symptômes de SLC pendant la perfusion et pendant au moins 10 heures après la fin de la perfusion de la première dose de COLUMVI (2,5 mg le jour 8 du cycle 1).
- Une surveillance s'impose après la fin de la perfusion chez les patients ayant présenté un SLC de grade ≥ 2 après la perfusion précédente. Voir le [Tableau 3](#).

Il faut informer tous les patients du risque et des signes et symptômes de SLC et leur dire de communiquer sans tarder avec le professionnel de la santé en cas de signes et symptômes de SLC.

Utilisation chez les enfants : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants (voir INDICATIONS, 1.1 Enfants).

Durée du traitement

On recommande de poursuivre le traitement par COLUMVI pendant au maximum 12 cycles ou jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'un effet toxique non maîtrisable.

Modifications de la dose

Aucune réduction de la dose de COLUMVI n'est recommandée.

Prise en charge du syndrome de libération de cytokines

Le syndrome de libération de cytokines doit être diagnostiqué sur la foi du tableau clinique (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Les autres causes de la fièvre, de l'hypoxie et de l'hypotension, telles que l'infection ou la sepsie, doivent être exclues. Quand on soupçonne un SLC, il faut se conformer aux recommandations consensuelles de l'American Society for Transplantation and Cellular Therapy [ASTCT] sur la prise en charge en fonction du grade (voir [Tableau 3](#)).

Tableau 3 SLC : grades et lignes directrices sur la prise en charge de l'ASTCT

Grade ^a	Prise en charge du SLC	Dose suivante prévue de COLUMVI
Grade 1 Fièvre ≥ 38 °C	<p>En cas de SLC pendant la perfusion :</p> <ul style="list-style-type: none">• Interrompre la perfusion et traiter les symptômes.• Une fois les symptômes disparus, reprendre la perfusion, mais à une vitesse plus lente^b.• Si les symptômes récidivent, abandonner la perfusion actuelle. <p>En cas de SLC après la perfusion :</p> <ul style="list-style-type: none">• Traiter les symptômes. <p>En cas de SLC qui dure plus de 48 heures après le traitement symptomatique :</p> <ul style="list-style-type: none">• Envisager l'administration de corticostéroïdes^c.• Envisager l'administration de tocilizumab^d.	<ul style="list-style-type: none">• Attendre que les symptômes soient disparus depuis au moins 72 heures avant d'administrer la perfusion suivante.• Envisager de ralentir la perfusion^b.
Grade 2 Fièvre ≥ 38 °C et/ou hypotension n'exigeant pas l'administration de vasopresseurs et/ou hypoxie exigeant une oxygénothérapie à faible débit par canule nasale ou par la technique du <i>blow-by</i>	<p>En cas de SLC pendant la perfusion :</p> <ul style="list-style-type: none">• Interrompre la perfusion et traiter les symptômes.• Administrer des corticostéroïdes^c.• Envisager l'administration de tocilizumab^d. <p>En cas de SLC après la perfusion :</p> <ul style="list-style-type: none">• Traiter les symptômes.• Administrer des corticostéroïdes^c.• Envisager l'administration de tocilizumab^d.	<ul style="list-style-type: none">• Attendre que les symptômes soient disparus depuis au moins 72 heures avant d'administrer la perfusion suivante.• Envisager de ralentir la perfusion^b.• Surveiller le patient après la perfusion^{e,f}.

Grade ^a	Prise en charge du SLC	Dose suivante prévue de COLUMVI
<p>Pour le grade 2 : administration de tocilizumab</p> <p>Ne pas dépasser plus de 3 doses de tocilizumab^d pendant une période de 6 semaines.</p> <p>Si le patient n'a jamais reçu de tocilizumab ou a reçu 1 dose de tocilizumab dans les 6 dernières semaines :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Administrer une première dose de tocilizumab^d. • S'il n'y a pas d'amélioration après 8 heures, administrer une deuxième dose de tocilizumab^d. • Après 2 doses de tocilizumab, envisager un traitement anti-cytokine différent et/ou un traitement immunosuppresseur différent. <p>Si le patient a reçu 2 doses de tocilizumab dans les 6 dernières semaines :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Administrer une seule dose de tocilizumab. • S'il n'y a pas d'amélioration après 8 heures, envisager un traitement anti-cytokine différent et/ou un traitement immunosuppresseur différent. 		
<p>Grade 3</p> <p>Fièvre ≥ 38 °C et/ou hypotension exigeant l'administration d'un vasopresseur (avec ou sans vasopressine) et/ou hypoxie exigeant une oxygénothérapie à haut débit par canule nasale, par masque facial, par masque à valve unidirectionnelle ou par masque Venturi</p>	<p>En cas de SLC pendant la perfusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interrompre la perfusion actuelle et traiter les symptômes. • Administrer des corticostéroïdes^c. • Administrer du tocilizumab^d. <p>En cas de SLC après la perfusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Traiter les symptômes. • Administrer des corticostéroïdes^c. • Administrer du tocilizumab^d. 	<ul style="list-style-type: none"> • Attendre que les symptômes soient disparus depuis au moins 72 heures avant d'administrer la perfusion suivante. • Envisager de ralentir la perfusion^b. • Surveiller le patient après la perfusion^{e,f}. • En cas de récurrence du SLC de grade ≥ 3 à la perfusion suivante, interrompre la perfusion sur-le-champ et abandonner en permanence le traitement par COLUMVI.
<p>Grade 4</p> <p>Fièvre ≥ 38 °C et/ou hypotension exigeant l'administration de plusieurs vasopresseurs (à l'exclusion de la vasopressine) et/ou hypoxie exigeant une oxygénothérapie à pression positive (p. ex. CPAP, BiPAP, intubation et ventilation mécanique)</p>	<p>En cas de SLC pendant ou après la perfusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abandonner en permanence le traitement par COLUMVI et traiter les symptômes. • Administrer des corticostéroïdes^c. • Administrer du tocilizumab^d. 	
<p>Pour les grades 3 et 4 : administration de tocilizumab</p> <p>Ne pas dépasser plus de 3 doses de tocilizumab^d pendant une période de 6 semaines.</p> <p>Si le patient n'a jamais reçu de tocilizumab ou a reçu 1 dose de tocilizumab dans les 6 dernières semaines :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Administrer une première dose de tocilizumab^d. 		

Grade ^a	Prise en charge du SLC	Dose suivante prévue de COLUMVI
<ul style="list-style-type: none"> • S'il n'y a pas d'amélioration après 8 heures ou si le SLC progresse rapidement, administrer une deuxième dose de tocilizumab^d. • Après 2 doses de tocilizumab, envisager un traitement anti-cytokine différent et/ou un traitement immunosuppresseur différent. <p>Si le patient a reçu 2 doses de tocilizumab dans les 6 dernières semaines :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Administrer une seule dose de tocilizumab. • S'il n'y a pas d'amélioration après 8 heures ou si le SLC progresse rapidement, envisager un traitement anti-cytokine différent et/ou un traitement immunosuppresseur différent. 		

a Recommandations consensuelles de l'ASTCT sur la prise en charge en fonction du grade

b La durée de la perfusion peut être prolongée jusqu'à 8 heures (réduction du débit de perfusion allant jusqu'à 50 %), si cette durée convient pour ce cycle (voir [Tableau 2](#)).

c Par exemple 10 mg de dexaméthasone par voie i.v., 100 mg de prednisolone par voie i.v., 1–2 mg/kg de méthylprednisolone par voie i.v. par jour, ou l'équivalent

d Tocilizumab à raison de 8 mg/kg par voie i.v. (sans dépasser 800 mg)

e Un SLC de grade ≥ 2 est survenu après l'administration de 10 mg de COLUMVI le jour 15 du cycle 1 chez 5,6 % des patients, le délai de survenue médian ayant été de 27,2 heures (plage de 7,7 à 145,2 heures).

f Un SLC de grade ≥ 2 est survenu après l'administration de 30 mg de COLUMVI le jour 1 du cycle 2 chez 1 patient (0,9 %), le délai de survenue ayant été de 16,0 heures.

4.3 RECONSTITUTION

Directives de dilution

- COLUMVI ne contient aucun agent de conservation et la fiole est à usage unique.
- COLUMVI doit être dilué par un professionnel de la santé dans des conditions d'asepsie avant l'administration par voie intraveineuse.
- Inspecter la fiole de COLUMVI avant l'administration pour s'assurer que la solution ne contient pas de particules et n'est pas décolorée. COLUMVI est une solution limpide et incolore. Ne pas utiliser COLUMVI si la solution est trouble ou décolorée ou si elle contient des particules visibles.
- Retirer et jeter le volume requis de solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou 0,45 % du sac pour perfusion de format approprié (voir [Tableau 4](#)) au moyen d'une seringue et d'une aiguille stériles.
- Retirer de la fiole le volume requis du concentré COLUMVI pour la dose désirée au moyen d'une seringue et d'une aiguille stériles et le diluer dans le sac pour perfusion (voir [Tableau 4](#)). Jeter toute portion inutilisée qui reste dans la fiole.
- Après dilution, la concentration finale du médicament doit être d'entre 0,1 et 0,6 mg/ml.
- Mélanger la solution en retournant doucement le sac pour perfusion pour éviter la formation de mousse excessive. Ne pas agiter le sac.
- Inspecter le sac pour perfusion et le jeter s'il contient des particules.
- Avant le début de la perfusion intraveineuse, il faut laisser le contenu du sac pour perfusion revenir à la température ambiante, la période de maintien à l'extérieur d'un réfrigérateur ne devant toutefois pas dépasser 4 heures (voir [11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT](#)).

Tableau 4 Dilution de COLUMVI en vue de la perfusion

Format de la fiole (concentration)	Dose de COLUMVI à administrer	Nombre de fioles pour obtenir la dose requise	Format du sac pour perfusion contenant la solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou à 0,45 %	Volume de solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou à 0,45 % à retirer et jeter	Volume de concentré COLUMVI à ajouter
2,5 mg/2,5 ml (1 mg/ml)	2,5 mg	1	50 ml	27,5 ml	2,5 ml
			100 ml	77,5 ml	2,5 ml
10 mg/10 ml (1 mg/ml)	10 mg	1	50 ml	10 ml	10 ml
			100 ml	10 ml	10 ml
10 mg/10 ml (1 mg/ml)	30 mg	3	50 ml	30 ml	30 ml
			100 ml	30 ml	30 ml

Incompatibilités

Il ne faut utiliser que la solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou 0,45 % pour diluer COLUMVI, car aucun autre diluant n'a été évalué.

Quand il est dilué dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 %, COLUMVI est compatible avec les sacs pour perfusion en chlorure de polyvinyle (PVC), en polyéthylène (PE), en polypropylène (PP) ou en polyoléfine sans PVC. Quand il est dilué dans une solution de chlorure de sodium à 0,45 %, COLUMVI est compatible avec les sacs pour perfusion intraveineuse en PVC.

On n'a observé aucune incompatibilité avec les dispositifs de perfusion dont les surfaces en contact avec le médicament sont en polyuréthane (PUR), en PVC ou en PE, ni avec les filtres intégrés composés de polyéther sulfone (PES) ou de polysulfone. L'utilisation d'un filtre intégré est facultative.

4.4 ADMINISTRATION

- COLUMVI doit être administré par perfusion intraveineuse au moyen d'une tubulure dédiée, généralement sur une période de 2 à 4 heures.
- COLUMVI ne doit pas être administré en injection rapide ou en bolus intraveineux.
- COLUMVI ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

4.5 DOSE OUBLIÉE

Pendant l'augmentation graduelle de la dose (administration hebdomadaire)

- Après le prétraitement par l'obinutuzumab, si l'administration de la dose de 2,5 mg de COLUMVI est retardée de plus de 1 semaine, reprendre le prétraitement par l'obinutuzumab.
- Après l'administration de la dose de COLUMVI de 2,5 mg ou 10 mg, si COLUMVI n'est pas administré pendant 2 à 6 semaines, administrer de nouveau la dernière dose tolérée de COLUMVI et reprendre l'augmentation graduelle prévue de la dose.
- Après l'administration de la dose de COLUMVI de 2,5 mg ou 10 mg, si COLUMVI n'est pas administré pendant plus de 6 semaines, reprendre le prétraitement par l'obinutuzumab et l'augmentation graduelle de la dose de COLUMVI (voir cycle 1 dans le [Tableau 2](#)).

Après le cycle 2 (doses de 30 mg)

- S'il y a plus de 6 semaines entre 2 cycles de traitement par COLUMVI, reprendre le prétraitement par l'obinutuzumab et l'augmentation graduelle de la dose de COLUMVI (voir cycle 1 dans le [Tableau 2](#)), puis reprendre le cycle de traitement prévu (dose de 30 mg).

5 SURDOSAGE

Il n'y a pas eu de cas de surdosage par COLUMVI au cours des études cliniques.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 5 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	Concentré pour solution pour perfusion, fiole de 2,5 mg/2,5 ml et fiole de 10 mg/10 ml	chlorhydrate de L-histidine monohydraté, D-sucrose, eau pour injection, L-histidine, L-méthionine, polysorbate 20

COLUMVI est une solution sans agent de conservation incolore et limpide présentée en fioles à usage unique contenant :

- 2,5 mg de glofitamab dans 2,5 ml de solution, dans une fiole de verre à usage unique de 6 ml, soit à une concentration de 1 mg/ml

- 10 mg de glofitamab dans 10 ml de solution, dans une fiole de verre à usage unique de 15 ml, soit à une concentration de 1 mg/ml.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il se peut que COLUMVI influe sur la capacité de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines. Les patients qui présentent des symptômes pouvant réduire leur capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine (p. ex. symptômes du SLC, tels que pyrexie, tachycardie, hypotension, frissons, hypoxie) doivent attendre que les symptômes aient disparu avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

Système endocrinien et métabolisme

Syndrome de lyse tumorale

Des cas de syndrome de lyse tumorale (SLT) ont été signalés chez les patients recevant COLUMVI (voir 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques). Le risque de SLT est plus grand chez les patients dont la charge tumorale est élevée, qui sont porteurs de tumeurs à prolifération rapide, qui souffrent d'insuffisance rénale ou qui sont déshydratés.

On doit surveiller les patients à risque de près en effectuant des analyses cliniques et de laboratoire appropriées pour déterminer leur statut électrolytique, leur degré d'hydratation et l'état de leur fonction rénale. Des mesures prophylactiques appropriées comprenant l'administration d'antihyperuricémiques (p. ex. allopurinol ou rasburicase) et l'hydratation sont à envisager avant la perfusion de COLUMVI.

La prise en charge du SLT peut comprendre l'hydratation agressive, la correction des anomalies électrolytiques, le traitement antihyperuricémique et les soins de soutien.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

L'innocuité et l'efficacité de COLUMVI chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave n'ont pas été étudiées (voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques).

Systeme immunitaire

Syndrome de liberation de cytokines

Des cas de SLC, dont des reactions menaçant le pronostic vital, sont survenus chez des patients recevant COLUMVI.

Les manifestations les plus courantes du SLC ont été la pyrexie, la tachycardie, l'hypotension, les frissons et l'hypoxie. D'un point de vue clinique, il peut être impossible de distinguer les réactions liées à la perfusion des manifestations du SLC, et vice versa. Des résultats élevés aux épreuves de la fonction hépatique (taux d'aspartate aminotransférase [AST] et d'alanine aminotransférase [ALT] ≥ 3 fois la limite supérieure de la normale [LSN] et/ou taux de bilirubine totale ≥ 2 fois la LSN) ont été signalés chez des patients présentant un SLC à la suite de l'administration de COLUMVI.

Un SLC d'un grade quelconque (critères de l'ASTCT) est survenu chez 61,8 % des patients atteints d'un LDGCB récidivant ou réfractaire qui avaient déjà reçu au moins deux lignes de traitement systémique et à qui on avait administré un prétraitement par l'obinutuzumab, puis des doses graduellement croissantes de COLUMVI (2,5/10/30 mg) (n = 152). Un SLC de grade 3 ou 4 est survenu chez 3,9 % des patients. Il n'y a pas eu de cas mortel de SLC. Les manifestations liées au SLC étaient plus fréquentes après l'administration de la première dose de COLUMVI, mais elles ont aussi été fréquemment observées après l'administration des deuxième et troisième doses (voir 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques).

Pour réduire la survenue d'un SLC et/ou sa gravité, il faut administrer un traitement par l'obinutuzumab 7 jours avant l'instauration du traitement par COLUMVI, ainsi qu'une prémédication par un anti-pyrétique, un anti-histaminique et un glucocorticoïde (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Prise en charge du syndrome de libération de cytokines).

Si un SLC se déclare, des soins de soutien et un traitement par le tocilizumab seul ou en association avec un corticostéroïde doivent être administrés, selon les besoins (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Prise en charge du syndrome de libération de cytokines](#)). Avant d'amorcer la perfusion de COLUMVI aux cycles 1 et 2, le professionnel de la santé doit s'assurer d'avoir au moins 1 dose de tocilizumab au cas où un SLC surviendrait. Si le SLC n'est pas bien maîtrisé après l'administration de 1 dose de tocilizumab, il doit aussi s'assurer de pouvoir administrer une dose supplémentaire de tocilizumab dans les 8 heures suivant l'administration de la première dose.

On doit surveiller les patients pendant toutes les perfusions de COLUMVI et pendant au moins 10 heures après la première perfusion. Tous les renseignements sur la surveillance figurent à la section 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique. Le professionnel de la santé doit dire au patient d'obtenir des soins médicaux sans tarder si des symptômes de SLC surviennent à un moment quelconque.

Les autres causes de la fièvre, de l'hypoxie et de l'hypotension, telles que l'infection ou la sepsie, doivent être exclues. Le SLC doit être pris en charge selon le tableau clinique et conformément aux recommandations figurant au Tableau 3 (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Prise en charge du syndrome de libération de cytokines).

Réaction à la perfusion

Des réactions liées à la perfusion de COLUMVI ont été signalées. Ces réactions à la perfusion peuvent être impossibles à distinguer cliniquement des manifestations du SLC. Toutes les manifestations dont la présentation clinique évoque une réaction à la perfusion ou un SLC et qui surviennent durant la perfusion ou après la fin de la perfusion de COLUMVI (p. ex. fièvre, nausées, frissons, céphalée, hypotension, hypoxie ou effet toxique sur les organes) doivent être traitées comme des signes ou des symptômes d'un SLC.

Infections graves

Des infections graves (telles que la sepsie et la pneumonie), parfois mortelles, ont été observées chez les patients traités par COLUMVI (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique).

COLUMVI ne doit pas être administré chez les patients qui présentent une infection évolutive. La prudence s'impose quand on envisage l'utilisation de COLUMVI chez des patients ayant des antécédents d'infection chronique ou récurrente, qui présentent des troubles concomitants qui pourraient les prédisposer aux infections ou qui ont déjà reçu un traitement immunosuppresseur significatif. Il faut surveiller les patients avant et pendant le traitement par COLUMVI afin de pouvoir reconnaître les infections bactériennes ou fongiques et les infections virales nouvelles ou réactivées possibles et de pouvoir les traiter convenablement.

En cas d'infection active, il faut interrompre temporairement le traitement par COLUMVI jusqu'à la guérison de l'infection. Il faut dire aux patients de consulter un médecin s'ils présentent des signes et symptômes évoquant une infection.

Des cas de neutropénie fébrile ont été signalés pendant le traitement par COLUMVI. Chez les patients qui présentent une neutropénie fébrile, il faut rechercher les infections et les traiter sans tarder.

Poussée tumorale

Une poussée tumorale a été signalée chez des patients traités par COLUMVI. Ses manifestations ont notamment été une douleur et une enflure localisées au siège du lymphome et de l'inflammation tumorale (voir 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques).

Vu le mode d'action de COLUMVI, la poussée tumorale est probablement attribuable à l'afflux de lymphocytes T vers les sites tumoraux après l'administration de COLUMVI et pourrait imiter

la progression de la maladie. La poussée tumorale ne témoigne pas d'un échec du traitement ou d'une progression tumorale.

On n'a pas cerné de facteurs de risque de poussée tumorale particuliers, mais il y a un risque accru de danger et de morbidité en raison de l'effet de masse attribuable à la poussée tumorale chez les patients porteurs de tumeurs volumineuses qui sont à proximité des voies aériennes et/ou d'un organe vital. Quand une poussée tumorale chez un patient traité par COLUMVI touche un site anatomique critique, une surveillance, une évaluation et un traitement en fonction de l'état clinique sont recommandés.

Immunisation

L'innocuité de l'immunisation par des vaccins vivants durant ou après un traitement par COLUMVI n'a pas été étudiée. L'administration de vaccins vivants est déconseillée pendant le traitement par COLUMVI.

Effets indésirables neurologiques

Des effets indésirables neurologiques ont été signalés chez 55 des 152 patients (36,2 %), la majorité de ces effets ayant été tout au plus de grade 1 ou 2. Les effets indésirables les plus fréquemment signalés (> 3,0 %) étaient les céphalées (9,2 %), les étourdissements (3,9 %), l'anxiété (6 patients, 3,9 %) et la paresthésie (3,3 %). Seulement 3 patients ont présenté un effet indésirable neurologique de grade 3 ou 4 (1 cas d'agitation de grade 3, 1 cas de somnolence de grade 3 et 1 cas de myélite de grade 4) et 1 patient a présenté un effet indésirable neurologique de grade 5 (delirium).

Fonction rénale

L'innocuité et l'efficacité de COLUMVI n'ont pas été étudiées en présence d'insuffisance rénale grave (voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques).

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

Contraception

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception très efficace pendant le traitement et pendant au moins 2 mois après la dernière dose de COLUMVI (voir 7.1.1 **Femmes enceintes**).

Fertilité

On n'a pas évalué la fertilité chez les animaux pour déterminer l'effet de COLUMVI.

7.1 POPULATIONS PARTICULIÈRES

7.1.1 Femmes enceintes

Il faut dire aux femmes en âge de procréer d'éviter la grossesse pendant le traitement par COLUMVI. On n'a pas de données sur l'utilisation de COLUMVI chez des femmes enceintes. COLUMVI est une immunoglobuline G (IgG), et les IgG traversent la barrière placentaire. Vu son mode d'action, COLUMVI est susceptible de causer une déplétion des lymphocytes B chez le fœtus quand il est administré pendant la grossesse. Les femmes traitées par COLUMVI doivent être informées des effets nuisibles possibles du médicament sur le fœtus, et il faut leur dire de communiquer avec leur médecin traitant si elles conçoivent.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ne sait pas si COLUMVI passe dans le lait maternel. Aucune étude n'a été effectuée pour évaluer l'effet de COLUMVI sur la production de lait ou sa présence dans le lait maternel. On sait que les IgG humaines passent dans le lait maternel. Le risque d'absorption et d'effets indésirables de COLUMVI chez le nourrisson allaité est inconnu. Il faut conseiller aux femmes de ne pas allaiter pendant le traitement par COLUMVI et pendant 2 mois après la dernière dose de COLUMVI.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de COLUMVI n'ont pas été établies chez les enfants.

7.1.4 Personnes âgées

On n'a pas observé de différences pour ce qui est de l'innocuité et de l'efficacité de COLUMVI entre les patients de 65 ans et plus et ceux de moins de 65 ans. Aucun ajustement de la dose de COLUMVI n'est nécessaire chez les patients de 65 ans et plus (voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 APERÇU DES EFFETS INDÉSIRABLES

Environ 424 patients atteints de lymphome non hodgkinien récidivant ou réfractaire ont reçu une monothérapie par COLUMVI selon divers schémas posologiques dans le cadre du programme de développement clinique de COLUMVI.

Les effets indésirables du médicament décrits ci-dessous ont été observés chez 152 patients atteints de LDGCB récidivant ou réfractaire – dont le LDGCB sans autres précisions (73,0 %), le LDGCB découlant d'un lymphome folliculaire (18,4 %), le lymphome à cellules B de haut grade (LCBHG) (4,6 %) et le LMPCB (3,9 %) – qui, après au moins 2 lignes de traitement systémique,

avaient reçu une monothérapie par COLUMVI dans le cadre de l'étude clinique multicentrique ouverte NP30179. Les réactions indésirables graves les plus fréquentes (survenues chez plus de 5 % des patients) étaient le syndrome de libération de cytokines et les infections virales. Les 152 patients avaient tous reçu une seule perfusion d'obinutuzumab 7 jours avant la première administration de glofitamab. Les patients devaient avoir un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1 et ne devaient pas présenter d'infection active ni d'atteinte passée ou présente du système nerveux central (SNC).

8.2 EFFETS INDÉSIRABLES OBSERVÉS AU COURS DES ÉTUDES CLINIQUES

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques sont utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Tableau 6 Effets indésirables survenus chez au moins 5 % des patients atteints de LDGCB récidivant ou réfractaire recevant une monothérapie par COLUMVI

Classification par système organique Effet indésirable du médicament	COLUMVI N = 152	
	Tous les grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Troubles du sang et du système lymphatique		
Neutropénie ^a	52 (34,2)	36 (23,7)
Anémie ^b	43 (28,3)	10 (6,6)
Thrombocytopénie ^c	36 (23,7)	9 (5,9)
Troubles gastro-intestinaux		
Douleur abdominale ^d	15 (9,9)	0
Constipation	18 (11,8)	0
Diarrhée	15 (9,9)	0
Nausées	14 (9,2)	0
Troubles généraux et du point d'administration		
Fatigue ^e	27 (17,8)	2 (1,3)
Pyrexie	28 (18,4)	0
Œdème ^f	16 (10,5)	1 (0,7)
Troubles du système immunitaire		
Syndrome de libération de cytokines ^g	94 (61,8)	6 (3,9)
Infections et infestations		
Infections virales ^h	16 (10,5)	4 (2,6*)
Infections bactériennes ⁱ	14 (9,2)	4 (2,6)

Classification par système organique Effet indésirable du médicament	COLUMVI N = 152	
	Tous les grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Infections des voies respiratoires supérieures ^j	8 (5,3)	0
Investigations[†]		
Augmentation de l'alanine aminotransférase	12 (7,9)	4 (2,6)
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	11 (7,2)	4 (2,6)
Augmentation des phosphatases alcalines sanguines	11 (7,2)	2 (1,3)
Augmentation de la gamma-glutamyl-transférase	9 (5,9)	4 (2,6)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Hypophosphatémie	27 (17,8)	9 (5,9)
Hypomagnésémie	20 (13,2)	0
Hypocalcémie	19 (12,5)	0
Hypochlorémie	9 (5,9)	0
Hypokaliémie	16 (10,5)	1 (0,7)
Hyponatrémie	12 (7,9)	1 (0,7)
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs		
Dorsalgie ^k	13 (8,6)	2 (1,3)
Arthralgie	9 (5,9)	0
Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (dont kystes et polypes)		
Poussée tumorale	17 (11,2)	4 (2,6)
Troubles du système nerveux		
Maux de tête	14 (9,2)	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Éruption cutanée ^l	21 (13,8)	2 (1,3)
<p>* Les réactions de grade 5 signalées comprennent sepsie (1,3 %), pneumonie à COVID-19 (2,0 %), COVID-19 (0,7 %) et delirium (0,7 %).</p> <p>[†] La fréquence des réactions indésirables au médicament évaluées est établie à partir des effets indésirables signalés par les investigateurs et non pas à partir de l'évaluation de tous les résultats des analyses de laboratoire rapportés.</p> <p>a Dont neutropénie et baisse du nombre de neutrophiles</p> <p>b Dont anémie, baisse du taux d'hémoglobine, anémie par déficience en fer et anémie de maladie maligne</p> <p>c Dont thrombocytopenie et baisse du nombre de plaquettes</p> <p>d Dont douleur abdominale, gêne abdominale et douleur abdominale haute</p> <p>e Dont fatigue, asthénie et malaise</p> <p>f Dont œdème périphérique, œdème, œdème localisé, œdème du visage, gonflement, gonflement du visage et gonflement périphérique</p> <p>g Selon les Recommandations consensuelles de l'ASTCT sur la prise en charge en fonction du grade</p> <p>h Dont COVID-19, pneumonie à COVID-19, zona, zona ophtalmique, résultat positif au test de dépistage du SARS-CoV-2 et amplification en chaîne par polymérase positive</p> <p>i Dont infection d'un dispositif vasculaire, infection bactérienne, infection à <i>Campylobacter</i>, infection des voies biliaires, infection bactérienne des voies urinaires, infection à <i>Clostridium difficile</i>, infection à <i>Escherichia</i>, péritonite, infection, infection localisée, colite à <i>C. difficile</i> et infection pneumococcique</p> <p>j Dont infection des voies respiratoires supérieures, sinusite, nasopharyngite, sinusite chronique et rhinite</p> <p>k Dont dorsalgie et douleur rachidienne</p>		

Classification par système organique Effet indésirable du médicament	COLUMVI N = 152	
	Tous les grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
I Dont rash, rash prurigineux, rash maculopapuleux, dermatite, dermatite acnéiforme, dermatite exfoliatrice, érythème et érythème palmaire		

Description de certains effets indésirables observés au cours des études cliniques

Syndrome de libération de cytokines

Au cours de l'étude NP30179, un SLC d'un grade quelconque (selon les critères de l'ASTCT) est survenu chez 61,8 % des patients et un SLC de grade 1, 2, 3 ou 4 est survenu chez respectivement 45,4 %, 12,5 %, 2,6 % et 1,3 % des patients. Il n'y a pas eu de cas mortel de SLC. Le SLC est disparu chez tous les patients, sauf un. Un patient a abandonné le traitement par COLUMVI en raison du SLC.

Chez les patients présentant un SLC, les manifestations les plus courantes du SLC ont été la pyrexie (98,9 %), la tachycardie (27,7 %), l'hypotension (25,5 %), les frissons (13,8 %) et l'hypoxie (12,8 %). Les manifestations de grade 3 ou plus associées au SLC ont été l'hypotension (3,2 %), l'hypoxie (3,2 %), la pyrexie (3,2 %) et la tachycardie (2,1 %).

Un SLC d'un grade quelconque est survenu dans un délai médian de 13,4 heures (plage de 2,5 à 51,8 heures) chez 53,9 % des patients après l'administration de la dose de 2,5 mg de COLUMVI le jour 8 du cycle 1, dans un délai médian de 28,7 heures (plage de 7,7 à 126,0 heures) chez 32,5 % des patients après l'administration de la dose de 10 mg le jour 15 du cycle 1 et dans un délai médian de 29,1 heures (plage de 15,9 à 45,1 heures) chez 28,4 % des patients après l'administration de la dose de 30 mg le jour 1 du cycle 2. Un SLC a été signalé chez 1,1 % des patients au cycle 3 et 2,4 % des patients après le cycle 3.

Un SLC de grade 2 ou plus est survenu chez 12,8 % des patients après la première dose de COLUMVI (2,5 mg) dans un délai médian de 10,5 heures (plage de 2,5 à 14 heures), et sa durée médiane a été de 40,8 heures (plage de 6,5 à 316,7 heures). Après l'administration de la dose de COLUMVI de 10 mg le jour 15 du cycle 1, un SLC de grade 2 ou plus est survenu chez 5,6 % des patients dans un délai médian de 27,2 heures (plage de 7,7 à 145,2 heures), et sa durée médiane a été de 30,9 heures (plage de 3,1 à 227,2 heures). Un SLC de grade 2 ou plus est survenu après l'administration de la dose de 30 mg de COLUMVI le jour 1 du cycle 2 chez 1 patient (0,9 %) dans un délai de 16,0 heures, et sa durée a été de 44,8 heures. Aucun cas de SLC de grade 2 ou plus n'a été signalé après le cycle 2.

Parmi les 25 patients ayant présenté un SLC de grade 2 ou plus après l'administration de COLUMVI, 22 (88 %) ont reçu le tocilizumab, 15 (60 %) ont reçu des corticostéroïdes et 14 (56 %) ont reçu le tocilizumab et des corticostéroïdes. Dix patients (40 %) ont reçu de l'oxygène. Les 6 patients (24,0 %) ayant présenté un SLC de grade 3 ou 4 ont reçu un seul vasopresseur.

Neutropénie

Une neutropénie (dont baisse du nombre de neutrophiles) a été signalée chez 34,2 % des patients et une neutropénie grave (grade 3 ou 4) a été signalée chez 23,7 % des patients. Le délai de survenue médian de la première neutropénie a été de 22,5 jours (plage de 1 à 183 jours). Une neutropénie prolongée (durant plus de 30 jours) est survenue chez 7,9 % des patients. La majorité des patients présentant une neutropénie (82,7 %) ont été traités par le facteur de croissance des colonies de granulocytes (G-CSF). Une neutropénie fébrile a été signalée chez 2,6 % des patients.

Infections graves

Au cours de l'étude NP30179, des infections graves ont été signalées chez 17,1 % des patients. Les infections graves les plus souvent signalées, soit chez au moins 2 % des patients, ont été la sepsie (3,9 %), la pneumonie à COVID-19 (3,3 %) et la COVID-19 (2 %). Les infections ont été mortelles chez 3,9 % des patients (présentant une sepsie, une pneumonie à COVID-19 ou une COVID-19). Trois patients (2 %) ont présenté une infection grave accompagnée d'une neutropénie de grade 3 ou 4.

Poussée tumorale

Une poussée tumorale a été signalée chez 11,2 % des patients et était de grade 2 et de grade 3 dans respectivement 4,6 % et 2,6 % des cas. Les poussées tumorales touchaient les ganglions lymphatiques de la tête et du cou, se manifestant par une douleur, ainsi que les ganglions lymphatiques du thorax, se manifestant par un essoufflement causé par un épanchement pleural. La plupart des cas de poussée tumorale (16 sur 17) sont survenus au cycle 1, aucun n'ayant été signalé après le cycle 2. Le délai médian de survenue d'une poussée tumorale d'un grade quelconque a été de 2 jours (plage de 1 à 16 jours) et la durée médiane de la poussée tumorale a été de 3,5 jours (plage de 1 à 35 jours). Aucun patient n'a abandonné le traitement par COLUMVI en raison d'une poussée tumorale.

Syndrome de lyse tumorale

Un SLT a été signalé chez 2 patients (1,3 %) et sa gravité a été de grade 3 dans les 2 cas. Le délai médian de survenue du SLT a été de 2 jours et la durée médiane du SLT a été de 4 jours (plage de 3 à 5 jours).

8.3 EFFETS INDÉSIRABLES PEU FRÉQUENTS OBSERVÉS AU COURS DES ÉTUDES CLINIQUES

Les effets indésirables du médicament ci-dessous sont ceux survenus chez moins de 5 % des patients au cours de l'étude NP30179.

Troubles du sang et du système lymphatique : lymphopénie, dont baisse du nombre de lymphocytes (3,9 %); neutropénie fébrile, dont infection neutropénique (3,3 %)

Troubles gastro-intestinaux : hémorragie gastro-intestinale, dont hémorragie du gros intestin et hémorragie gastrique (2,6 %); vomissements (2,6 %); perforation intestinale (0,7 %)

Infections et infestations : sepsie (3,9 %); infections des voies respiratoires inférieures, dont bronchite (2,0 %); pneumonie (2,6 %); infection des voies urinaires (1,3 %); infections fongiques, dont candidose œsophagienne (0,7 %)

Troubles du système immunitaire : hypogammaglobulinémie (1,3 %)

Investigations : hausse de la bilirubinémie (3,3 %); hausse des enzymes hépatiques (1,3 %)

Troubles du métabolisme et de la nutrition : syndrome de lyse tumorale (1,3 %)

Troubles du système nerveux : somnolence (1,3 %); tremblements et myélite accompagnant le SLC (0,7 %)

Troubles psychiatriques : état confusionnel (2,0 %)

8.4 RÉSULTATS ANORMAUX AUX ANALYSES BIOMÉDICALES : DONNÉES HÉMATOLOGIQUES, DONNÉES BIOCHIMIQUES ET AUTRES DONNÉES QUANTITATIVES

Le tableau ci-dessous résume les variations attribuables au traitement des anomalies aux épreuves de laboratoire par rapport aux valeurs de départ au cours de l'étude NP30179.

Tableau 7 Anomalies des épreuves de laboratoire qui se sont aggravées par rapport aux valeurs de départ, les anomalies de grade 3 ou 4 étant survenues chez au moins 10 % des patients atteints de LDGCB récidivant ou réfractaire recevant une monothérapie par COLUMVI

Anomalie aux épreuves de laboratoire ^a	COLUMVI	
	Grade selon les Critères de terminologie standards pour les effets indésirables du NCI	
	Tous les grades (%) ^b	Grade 3 ou 4 (%) ^{b,c}
Épreuves sanguines		
Baisse du nombre de lymphocytes	88,1	80,4
Baisse du nombre de neutrophiles	50,0	23,6
Baisse du nombre de leucocytes	66,2	11,7
Épreuves biochimiques		
Hypophosphatémie	68,1	26,4
Hyperglycémie	12,1	12,1
Hyperuricémie	20,9	20,9

a Les pourcentages sont fondés sur les patients pour lesquels on avait une valeur de départ et au moins une valeur obtenue après le début de l'étude pour le paramètre de laboratoire concerné.

b N = 143 pour la baisse du nombre de lymphocytes; N = 144 pour la baisse du nombre de neutrophiles; N = 145 pour la baisse du nombre de leucocytes; N = 144 pour l'hypophosphatémie; N = 141 pour l'hyperglycémie; N = 139 pour l'hyperuricémie

c Dont passage des grades 0 à 2 au départ à un grade de 3 ou plus après le début de l'étude et passage du grade 3 au départ au grade 4 après le début de l'étude

8.5 EFFETS INDÉSIRABLES OBSERVÉS APRÈS LA COMMERCIALISATION

Sans objet

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 APERÇU DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune étude clinique sur les interactions médicament-médicament n'a été menée avec COLUMVI.

9.3 INTERACTIONS MÉDICAMENT-COMPORTEMENT

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception très efficace pendant le traitement et pendant au moins 2 mois après la dernière dose de COLUMVI (voir 7.1.1 **Femmes enceintes**).

9.4 INTERACTIONS MÉDICAMENT-MÉDICAMENT

Il ne devrait pas y avoir d'interactions liées aux enzymes du cytochrome P450 (CYP) ou à d'autres enzymes métabolisantes ou transporteurs entre COLUMVI et d'autres médicaments.

Un modèle pharmacocinétique physiologique minimal a permis de prédire certaines tendances dans l'importance des interactions médicamenteuses potentielles causées par une augmentation transitoire des taux d'interleukine-6 (IL-6) provoquée par le glofitamab pouvant influencer sur l'activité du CYP. Le modèle semblait indiquer que l'importance de l'effet suppresseur de l'augmentation transitoire des taux d'IL-6 sur les activités du CYP pouvait être de moins de 50 %. De plus, il prévoyait que l'exposition aux substrats du CYP3A4, du CYP1A2 et du CYP2C9 devrait varier tout au plus par un facteur de 2.

Compte tenu de ces données, au moment de l'instauration du traitement par COLUMVI chez les patients traités par des substrats du CYP450 ayant un index thérapeutique étroit, il faut envisager une surveillance des effets toxiques (p. ex. de la warfarine) ou des concentrations (p. ex. de la cyclosporine) du médicament concomitant.

9.5 INTERACTIONS MÉDICAMENT-ALIMENT

Aucune étude n'a été menée sur les interactions entre COLUMVI et les aliments.

9.6 INTERACTIONS MÉDICAMENT-PLANTE MÉDICINALE

Aucune étude n'a été menée sur les interactions entre COLUMVI et les plantes médicinales.

9.7 INTERACTIONS MÉDICAMENT-ÉPREUVES DE LABORATOIRE

Aucune étude n'a été menée sur les interactions entre COLUMVI et les épreuves de laboratoire.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 MODE D'ACTION

Le glofitamab est un anticorps monoclonal bispécifique qui se lie de façon bivalente (avec une grande avidité) à l'antigène CD20 exprimé à la surface des lymphocytes B et de façon monovalente à l'antigène CD3 dans le complexe récepteur des lymphocytes T exprimé à la surface des lymphocytes T. En se liant simultanément à l'antigène CD20 sur les lymphocytes B et à l'antigène CD3 sur les lymphocytes T, le glofitamab médie la formation d'une synapse immunologique, ce qui induit une activation et une prolifération puissantes des lymphocytes T, la sécrétion de cytokines et la libération de protéines cytolytiques qui provoquent la lyse des lymphocytes B exprimant l'antigène CD20.

10.2 PHARMACODYNAMIE

Allongement de l'intervalle QT : Lors de l'étude NP30179, 10 des 152 patients exposés au glofitamab ont présenté un intervalle QTc > 450 ms après le début de l'étude. Tous les cas, sauf un, ont été jugés par l'investigateur comme étant non cliniquement significatifs. Aucun patient n'a abandonné le traitement en raison d'un allongement de l'intervalle QTc.

10.3 PHARMACOCINÉTIQUE

Des analyses non compartimentales indiquent que la concentration sérique de glofitamab est maximale (C_{max}) à la fin de la perfusion et diminue de façon bi-exponentielle. La pharmacocinétique du glofitamab est linéaire et proportionnelle à la dose dans la gamme des doses étudiées (0,005 à 30 mg).

Tableau 8 Résumé des paramètres pharmacocinétiques du glofitamab mesurés chez des patients atteints d'un LDGCB récidivant ou réfractaire et déterminés par une analyse non compartimentale après l'administration d'une dose unique de 10 mg

	C_{max} (mcg/ml)	T_{max} (h)	Demi-vie (h)	SSC_{inf} (h*mcg/ml)	Cl (ml/h)	V_z (ml)
Dose unique (10 mg)	2,34 (46,1)	8,05 (3,92–26,2)	106 (23,9)	244 (54,8)	40,4 (54,3)	6180 (44,9)

Tous les paramètres sont présentés sous forme de moyennes géométriques (CV géo, %) à l'exception du T_{max} qui est présenté sous forme de médiane (min.-max.).

Les échantillons pour l'analyse pharmacocinétique ont été prélevés jusqu'à 336 heures après l'administration de la dose unique de 10 mg.

Absorption : COLUMVI est administré par perfusion i.v. Selon l'analyse non compartimentale et l'analyse pharmacocinétique de population, la moyenne géométrique de la concentration maximale (C_{max}) de 0,674 mcg/ml de glofitamab a été atteinte au jour 1 après la première perfusion de 2,5 mg. La moyenne géométrique de la C_{max} à la fin du cycle 2, à la suite de la posologie échelonnée de 2,5, 10 et 30 mg, a été estimée à 7,67 mcg/ml par l'analyse pharmacocinétique de population.

Distribution : Après l'administration par voie i.v., l'analyse pharmacocinétique de population a estimé un volume de distribution central de 3,33 L et un volume de distribution périphérique de 2,18 L, avec une clairance intercompartimentale de 0,674 l/jour.

Métabolisme : Le métabolisme du glofitamab n'a pas été directement étudié. Les anticorps sont principalement éliminés par catabolisme.

Élimination : L'analyse compartimentale a indiqué que la demi-vie variait entre 4 et 8 jours selon les différentes doses évaluées. Les données sur la concentration sérique de glofitamab en fonction du temps sont décrites par un modèle pharmacocinétique de population bicompartimental ainsi que par les paramètres de la clairance indépendante du temps et de la clairance variant en fonction du temps.

On a estimé que la clairance indépendante du temps était de 0,602 l/jour et que la clairance variant en fonction du temps initiale était de 0,396 l/jour, et qu'il y avait une décroissance exponentielle avec le temps (K_{des} d'environ 0,445/jour). La transition estimative de la phase non linéaire à la phase linéaire a été estimée à 1,56 jour, après quoi la demi-vie effective pendant la phase linéaire correspond à peu près à une demi-vie effective linéaire typique de 6,54 jours (IC à 95 % de 3,74 à 9,41) selon les estimations empiriques de Bayes dans la population actuelle de patients.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : Aucune étude n'a été menée sur la pharmacocinétique du glofitamab chez les enfants.

Personnes âgées : Selon une analyse pharmacocinétique de population, il n'y a pas de différences entre les patients de 65 ans et plus et ceux de moins de 65 ans pour ce qui est de l'exposition au glofitamab.

Insuffisance hépatique : Aucune étude pharmacocinétique bien structurée n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave.

Insuffisance rénale : La clairance de la créatinine n'est pas associée aux paramètres de la clairance linéaire, ni de la clairance en fonction du temps dans le modèle pour le glofitamab. La réponse pharmacocinétique de COLUMVI n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance rénale grave.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Fioles

Conserver entre 2 et 8 °C. Laisser les fioles dans leur boîte pour les protéger de la lumière. Ne pas congeler. Ne pas agiter.

Solution diluée pour perfusion intraveineuse

Une fois préparée, la solution pour perfusion doit être utilisée sur-le-champ. Si elle ne l'est pas, elle peut être conservée au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C, pendant 64 heures au maximum ou à 25 °C pendant 4 heures au maximum, puis administrée par une perfusion d'une durée maximale de 8 heures.

Élimination des médicaments inutilisés ou périmés

Le rejet de produits pharmaceutiques dans l'environnement doit être réduit au minimum. Il ne faut pas jeter les médicaments dans l'évier, la toilette ou les ordures ménagères.

Les directives suivantes sur l'utilisation et la mise au rebut des seringues et autres objets médicaux pointus ou tranchants doivent être respectées à la lettre :

- Ne jamais réutiliser les aiguilles et les seringues.
- Déposer toutes les aiguilles et seringues usagées dans un contenant pour objets pointus ou tranchants (contenant jetable résistant aux perforations).

Tout médicament restant ou tout déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

12 PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT

Ne pas congeler. Ne pas agiter.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

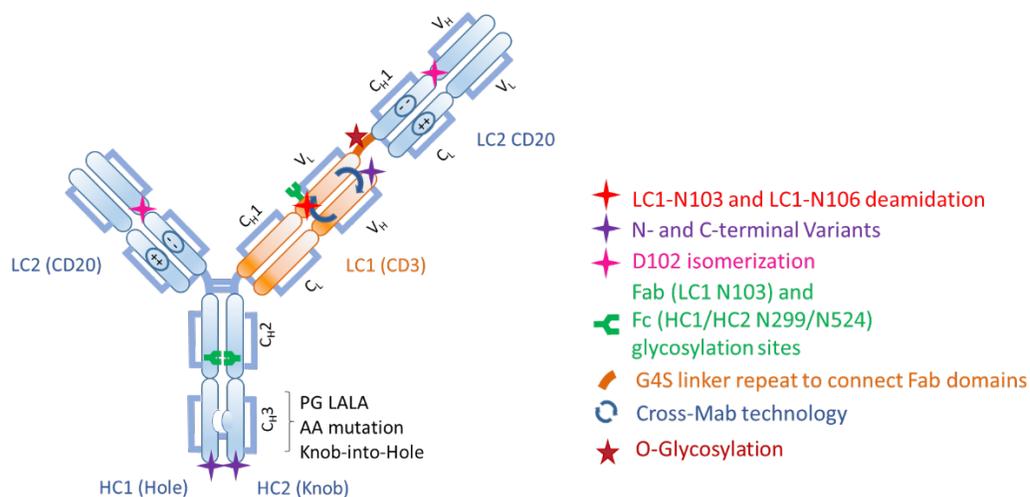
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : glofitamab

Nom chimique : anticorps monoclonal recombinant dirigé contre les antigènes CD20 et CD3 humains

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{8632}H_{13326}N_{2296}O_{2701}S_{58}$; environ 194 kDa (chaînes peptidiques seulement, sans résidus lysine aux extrémités C-terminales des chaînes lourdes, avec glutamines N-terminales converties en pyrroglutamates en raison de la cyclisation)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : COLUMVI est un concentré pour solution pour perfusion, sans agent de conservation, stérile et incolore.

Caractéristiques du produit : Le glofitamab est une protéine hétérogène qui a la structure primaire recherchée, les modifications post-traductionnelles et d'autres caractéristiques d'une IgG1 recombinante dérivée de cellules CHO.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 ÉTUDES CLINIQUES PAR INDICATION

LDGCB récidivant ou réfractaire

Une étude multicentrique de phase I/II, sans insu et à plusieurs cohortes (étude NP30179) a été menée afin d'évaluer l'emploi de COLUMVI en monothérapie chez des patients présentant un lymphome à cellules B récidivant ou réfractaire. Dans la cohorte à un seul groupe de traitement composée de patients atteints d'un LDGCB (n = 108), les patients qui présentaient un LDGCB récidivant ou réfractaire devaient avoir déjà reçu au moins deux lignes de traitement systémique, y compris un anticorps monoclonal anti-CD20 et une anthracycline. Les patients présentant un lymphome folliculaire de grade 3B (FL3B) et/ou une transformation de Richter n'étaient pas admissibles. Étaient également exclus de l'étude les patients qui avaient déjà subi une greffe allogène de cellules souches hématopoïétiques, qui présentaient ou avaient déjà présenté un lymphome du SNC, qui présentaient une infection active, qui avaient des antécédents de maladie auto-immune active ayant nécessité un traitement immunosuppresseur, de même que ceux dont l'indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) était de 2 ou plus, la clairance de la créatinine (ClCr) était de moins de 50 ml/min ou le taux de transaminases hépatiques était de plus de 3 fois la limite supérieure de la normale.

Après un prétraitement par l'obinutuzumab à 1 000 mg le jour 1 du cycle 1, les patients ont reçu 2,5 mg de COLUMVI le jour 8 du cycle 1, 10 mg de COLUMVI le jour 15 du cycle 1 et 30 mg de COLUMVI le jour 1 du cycle 2, comme le recommande le schéma d'augmentation graduelle de la dose. Les patients ont continué de recevoir 30 mg de COLUMVI le jour 1 des cycles 3 à 12. Les patients ont reçu une prémédication qui comprenait un antipyrétique, un antihistaminique et un glucocorticoïde (voir [4.1 Considérations posologiques](#)). La durée de chaque cycle était de 21 jours. Le nombre médian de cycles de traitement par COLUMVI a été de 5 (plage de 1 à 12 cycles).

Au début de l'étude, les données démographiques et caractéristiques de la maladie étaient comme suit : âge médian de 66 ans (plage de 21 à 90 ans); 69,4 % d'hommes; 74,1 % de Blancs, 5,6 % d'Asiatiques, 0,9 % de Noirs ou Afro-Américains et 5,6 % d'Hispaniques ou Latino-Américains; et indice fonctionnel ECOG de 0 (47,2 %) ou 1 (50,0 %). La plupart des patients (73,1 %) étaient atteints de LDGCB sans autres précisions, 15,7 % étaient atteints de LDGCB découlant d'un lymphome folliculaire, 5,6 % étaient atteints de LCBHG et 5,6 % étaient atteints de LMPCB.

Le nombre médian de lignes de traitement antérieures était de 3 (plage de 2 à 7) : 40,7 % des patients avaient reçu 2 lignes de traitement antérieures et 59,3% des patients avaient reçu 3 lignes de traitement antérieures ou plus. Presque tous les patients (99,1 %) avaient reçu une chimiothérapie et un traitement par un anticorps monoclonal anti-CD20 antérieurs; 34,3 % des patients avaient reçu une thérapie cellulaire CAR-T antérieure et 14,8 % des patients avaient

reçu une greffe autologue de cellules souches. La plupart des patients (90,7 %) présentaient une maladie réfractaire : 59,3 % des patients présentaient une maladie primitive réfractaire et 84,3 % des patients avaient été réfractaires à leur dernier traitement.

La durée médiane globale du suivi a été de 9 mois (plage de 0 à 16 mois). La durée médiane du suivi à compter de la date d'observation d'une réponse au traitement (réponse complète [RC] ou taux de réponse globale [TRG]) selon le comité d'examen indépendant (CEI) a été de 7,6 mois (plage de 0 à 14 mois).

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la RC selon le CEI, d'après les critères de réponse de Lugano (2014). Les principaux critères secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient le TRG, la durée de la réponse (DR) et la durée de la réponse complète (DRC), selon le CEI. Le [Tableau 9](#) présente le critère d'évaluation principal et les critères d'évaluation secondaires.

Tableau 9 Résumé des résultats relatifs à l'efficacité chez les patients atteints d'un LDGCB récidivant ou réfractaire, selon l'évaluation d'un comité d'examen indépendant (étude NP30179, cohorte D3)

Critères d'évaluation de l'efficacité	COLUMVI N = 108
Principal critère d'évaluation	
Taux de réponse complète évalué par le CEI	
Patients ayant obtenu une RC, n (%)	38 (35,2)
IC à 95 %	[26,24 à 44,96]
Critères d'évaluation secondaires	
Taux de réponse globale	
Patients ayant obtenu une RC ou une RP, n (%)	54 (50,0)
IC à 95 %	(40,22 à 59,78)
Réponse partielle, n (%)	16 (14,8)
IC à 95 %	(8,71 à 22,94)
Durée de la réponse complète	
DRC [†] médiane, mois (IC à 95 %)	14,4 [NÉ] ^a
Plage, mois	0 ^b à 14
DRC à 9 mois, % (IC à 95 %) ^c	83,8 (68,92 à 98,65)
Durée de la réponse	
DR [‡] médiane, mois (IC à 95 %)	14,4 (7,3 à NÉ) ^a
Plage, mois	0 ^b à 14
DR à 9 mois, % (IC à 95 %) ^c	60,9 [46,49 à 75,38]

Critères d'évaluation de l'efficacité	COLUMVI N = 108
<p>CEI = comité d'examen indépendant; DR = durée de la réponse; DRC = durée de la réponse complète; IC = intervalle de confiance; NÉ = non estimable; RC = réponse complète; RP = réponse partielle; SO = sans objet</p> <p>† La DRC correspondait au temps écoulé entre la date de la première RC observée et la progression de la maladie ou le décès toutes causes confondues.</p> <p>‡ La DR correspondait au temps écoulé entre la date de la première réponse (RP ou RC) observée et la progression de la maladie ou le décès toutes causes confondues.</p> <p>a La DRC médiane et la DR médiane selon le CEI n'avaient pas été atteintes au moment de l'analyse, mais l'ont été après 14,4 mois, au moment où le dernier patient à risque a présenté une manifestation.</p> <p>b Observations censurées</p> <p>c Le pourcentage des patients n'ayant pas présenté de manifestation est fondé sur les estimations de Kaplan-Meier.</p> <p>Remarque : Les IC à 95 % pour les taux de réponse ont été calculés au moyen de la méthode Clopper-Pearson; les IC à 95 % pour les médianes ont été calculés au moyen de la méthode Brookmeyer-Crowley.</p>	

Le temps écoulé avant l'obtention de la première réponse complète était de 42 jours (IC à 95 % : 41 à 42).

Sous-groupe de patients ayant déjà reçu une thérapie CAR-T

Chez les patients qui avaient déjà reçu une thérapie cellulaire CAR-T, le taux de réponse complète a été de 31,6 % (12 patients sur 38) et le taux de réponse globale a été de 44,7 % (17 patients sur 38).

14.3 IMMUNOGÉNICITÉ

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il y a un risque d'immunogénicité.

Aucun patient n'a développé d'anticorps anti-médicaments (AAM) dirigés contre COLUMVI. La plupart des patients (95,9 %, N = 370) ayant reçu une monothérapie par COLUMVI au cours de l'étude NP30179 ne présentaient pas d'AAM au départ et n'ont pas développé de tels anticorps pendant le traitement par COLUMVI. Trois patients (0,8 %) présentaient des AAM au départ et ont présenté des AAM au moins une fois après avoir reçu le médicament.

La détection d'une réponse immunitaire dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité du test utilisé, de la manipulation de l'échantillon, du moment de la collecte de l'échantillon, des médicaments concomitants et des maladies sous-jacentes. Par conséquent, la comparaison de l'incidence des anticorps dirigés contre COLUMVI à celle des anticorps dirigés contre d'autres produits peut être trompeuse.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité générale : Une étude sur la toxicité de doses multiples, conforme aux bonnes pratiques de laboratoire (BPL) et d'une durée de 2 semaines, a été menée sur des singes cynomolgus afin d'évaluer la toxicité du glofitamab administré par voie i.v. (à raison de doses de 0,01, de 0,03 et de 0,1 mg/kg). Chez les animaux ayant présenté un SLC grave après avoir reçu une dose intraveineuse unique de glofitamab (0,1 mg/kg), sans avoir reçu un prétraitement par l'obinutuzumab, des érosions du tractus gastro-intestinal ont été observées de même que des infiltrats cellulaires inflammatoires dans la rate, les sinusoides hépatiques et, de façon sporadique, dans certains autres organes. Ces infiltrats cellulaires inflammatoires étaient probablement causés par une activation des cellules immunitaires produite par les cytokines.

Lors d'une étude sur la toxicité de doses multiples d'une durée de 4 semaines, qui comportait des doses graduellement croissantes de 0,03/0,1/0,1 ou 0,3 mg/kg, suivies d'une administration tous les deux jours, des réactions caractéristiques de la phase aiguë (hausse des taux de protéine C réactive [CRP, pour *C reactive protein*], de fibrinogène, de triglycérides et de bilirubine; et faible baisse des taux d'albumine et de cholestérol) ainsi qu'un changement du taux de leucocytes ont été observés et attribués à la libération de cytokines et à la margination provoquée par l'activation. Des infiltrats minimes à légers de cellules mononuclées dans certains organes (cœur, glandes salivaires, reins, espaces périvasculaires des méninges, plexus choroïdes et parenchyme cérébral – avec une gliose minime dans certains cas) ont été observés plus fréquemment chez les animaux ayant reçu le glofitamab que chez les animaux témoins.

L'administration du glofitamab a aussi été associée à des augmentations soutenues (survenant entre 30 minutes et 20 heures après l'administration) et proportionnelles à la dose du rythme cardiaque (diminution de l'intervalle RR), accompagnées de diminutions des intervalles PR et QT similaires en fonction du rythme. Ces effets ont été moins prononcés après l'administration de la deuxième dose de glofitamab. Des hausses de la température corporelle moyenne liées au glofitamab ont été observées 6 heures après l'administration au jour 1 et 24 heures après l'administration au jour 15 de cette étude de 4 semaines. Les augmentations du rythme cardiaque et de la température corporelle sont considérées comme étant liées à l'augmentation des taux de cytokines à la suite de l'administration du glofitamab. Selon les observations, le médicament à l'étude n'a pas eu d'effet sur la respiration, et aucun signe clinique spécifiquement lié aux effets sur le SNC n'a été relevé.

Sans l'administration d'obinutuzumab, les doses i.v. maximales tolérées étaient de 0,03 mg/kg au jour 1 et de 0,1 mg/kg au jour 8 (augmentation graduelle de la dose). L'absence de prétraitement par l'obinutuzumab et la clairance élevée chez les singes sont les facteurs qui expliquent les niveaux plus faibles d'exposition au glofitamab atteints lors des études sur la toxicité de doses multiples comparativement à ceux observés en contexte clinique. Le prétraitement par l'obinutuzumab a atténué la libération de cytokines ainsi que les effets indésirables associés en réduisant le nombre de lymphocytes B dans le sang périphérique et dans les tissus lymphoïdes. C'est ce qui a permis d'administrer aux singes cynomolgus une dose au moins 10 fois plus élevée de glofitamab (1 mg/kg), ce qui a produit une C_{max} étant jusqu'à

3,74 fois plus élevée que celle observée chez l'humain à la dose recommandée de 30 mg.

Toutes les observations sur le glofitamab ont été considérées comme des effets à médiation pharmacologique et réversibles. Aucune étude n'a duré plus de 4 semaines, parce que le glofitamab a été très immunogène chez les singes cynomolgus et entraîné une réduction de l'exposition et une perte de l'effet pharmacologique.

Cancérogénicité : Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée pour déterminer si COLUMVI avait un potentiel cancérogène.

Génotoxicité : Aucune étude n'a été menée pour déterminer si COLUMVI avait un potentiel mutagène.

Toxicologie pour la reproduction et du développement : Aucune étude sur la toxicité pour la reproduction n'a été menée chez l'animal pour évaluer l'effet de COLUMVI.

Compte tenu du faible transfert placentaire d'anticorps au cours du premier trimestre, du mode d'action du glofitamab (déplétion des lymphocytes B, activation des lymphocytes T dépendante de la cible et libération de cytokines), des données disponibles sur l'innocuité de COLUMVI et des données sur d'autres anticorps anti-CD20, le risque de tératogénicité est faible. La déplétion prolongée des lymphocytes B peut accroître le risque d'infection opportuniste, ce qui peut causer une perte fœtale. Le SLC transitoire associé à l'administration de COLUMVI peut aussi être nuisible au fœtus.

Altération de la fertilité : On n'a pas étudié la fertilité chez l'animal pour évaluer l'effet de COLUMVI.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT
Pr **COLUMVI**[®]

glofitamab pour injection

Concentré pour solution pour perfusion intraveineuse

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir **COLUMVI**. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **COLUMVI** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

- Des cas de syndrome de libération de cytokines (SLC) sont survenus chez des patients traités par **COLUMVI**. Communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé ou obtenez une aide médicale d'urgence si vous présentez un SLC. Les symptômes comprennent de la fièvre (température de 38 °C ou plus), des battements de cœur rapides ou irréguliers, une baisse de la tension artérielle, des étourdissements ou une sensation de tête légère, des frissons et un essoufflement.

Pourquoi utilise-t-on COLUMVI?

Pour l'indication ci-dessous, **COLUMVI** a été approuvé avec conditions (AC-C), ce qui signifie que par suite d'une évaluation de Santé Canada, **COLUMVI** peut-être acheté et vendu au Canada, mais que le fabricant a accepté d'effectuer d'autres études pour confirmer que **COLUMVI** agit bien comme prévu. Pour en savoir davantage, adressez-vous à votre professionnel de la santé.

COLUMVI est utilisé pour traiter les adultes qui présentent un cancer appelé « lymphome diffus à grandes cellules B » (LDGCB) qui ne peuvent recevoir ou ont déjà reçu une thérapie cellulaire CAR-T. Il est utilisé quand :

- le cancer est réapparu (cancer récidivant) ou
- le cancer n'a pas répondu aux traitements antérieurs (cancer réfractaire).

Le lymphome diffus à grandes cellules B est un cancer qui touche une partie du système immunitaire (le système de défense de l'organisme). Il atteint un type de globules blancs appelé « lymphocytes B ». En présence du LDGCB, les lymphocytes B se multiplient de façon anarchique et s'accumulent dans les tissus.

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un AC-C est un type d'autorisation qui permet de vendre un médicament au Canada.

Seul un produit qui permet de traiter, de prévenir ou de détecter une maladie grave ou mettant la vie en danger peut faire l'objet d'une approbation avec conditions de Santé Canada. Ces produits doivent s'avérer prometteurs sur le plan de l'efficacité et être de qualité et raisonnablement sûrs. De même, ils doivent répondre à un besoin médical important au Canada ou être considérablement plus sûrs que les traitements existants.

Les fabricants de produits doivent convenir par écrit d'indiquer clairement dans la monographie que le produit a obtenu un AC-C, d'effectuer d'autres études pour vérifier que le produit agit bien comme il se doit, d'assurer une surveillance après la vente et de signaler leurs conclusions à Santé Canada.

Comment COLUMVI agit-il?

COLUMVI est un médicament contre le cancer dont l'ingrédient actif est le glofitamab. COLUMVI se lie à la surface des lymphocytes B cancéreux, ainsi qu'à la surface des lymphocytes T (un autre type de globules blancs). Cette liaison à 2 cibles active la multiplication des lymphocytes T, ce qui entraîne la dégradation rapide des lymphocytes B cancéreux.

Quels sont les ingrédients de COLUMVI?

Ingrédient médicinal : glofitamab

Ingrédients non médicinaux : chlorhydrate de L-histidine monohydraté, D-sucrose, eau pour injection, L-histidine, L-méthionine, polysorbate 20

COLUMVI se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Concentré pour solution pour perfusion. Une fiole contient 2,5 mg (dans 2,5 ml) ou 10 mg (dans 10 ml) de glofitamab. Un millilitre contient 1 mg de glofitamab.

N'utilisez pas COLUMVI si :

- vous êtes allergique au glofitamab ou à un des autres ingrédients de COLUMVI.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser COLUMVI, afin d'assurer le bon usage du médicament et de réduire la possibilité d'effets indésirables. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel ainsi que de vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez une infection;
- si vous avez déjà présenté une infection prolongée (chronique) ou qui revient sans cesse (récurrente);
- si vous avez ou avez déjà eu des problèmes de rein, de foie ou de cœur;
- si vous avez ou avez déjà eu une maladie neurologique, quelle qu'elle soit.

Grossesse et contraception

- Si vous êtes enceinte, croyez être enceinte ou envisagez une grossesse, dites-le à votre médecin.
- Vous ne devez pas prendre COLUMVI si vous êtes enceinte, parce que COLUMVI pourrait porter atteinte à l'enfant à naître.
- S'il se peut que vous conceviez, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par COLUMVI et pendant 2 mois après avoir reçu la dernière dose.
- Si vous concevez pendant le traitement par COLUMVI, dites-le à votre médecin sans tarder.

Allaitement

Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par COLUMVI et pendant au moins 2 mois après avoir reçu la dernière dose, car on ne sait pas si COLUMVI peut passer dans le lait maternel et porter atteinte au nourrisson.

Autres mises en garde

- **Enfants et adolescents (< 18 ans)** : COLUMVI ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents (moins de 18 ans), car il n'a pas été étudié chez des patients de ce groupe d'âge.
- **Capacité de conduire un véhicule et d'utiliser des machines** : COLUMVI peut réduire votre capacité de conduire un véhicule, de faire de la bicyclette ou d'utiliser des outils ou des machines. Si vous éprouvez des symptômes pouvant nuire à la conduite d'un véhicule (p. ex. symptômes du syndrome de libération de cytokines, tels que fièvre, battements de cœur rapides, étourdissements, sensation de tête légère, frissons ou essoufflement), ne prenez pas le volant, ne faites pas de bicyclette et n'utilisez pas d'outils ou de machines tant que vous ne vous sentez pas mieux.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Comment COLUMVI s'administre-t-il?

Vous recevrez COLUMVI dans un hôpital ou une clinique, sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement du cancer.

Médicaments administrés avant le traitement par COLUMVI

- **Sept jours avant le début du traitement par COLUMVI**, vous recevrez un autre médicament, l'obinutuzumab, pour réduire le nombre de lymphocytes B dans votre sang afin de prévenir le syndrome de libération de cytokines.
- **De 30 à 60 minutes avant de recevoir COLUMVI**, vous pourriez recevoir d'autres médicaments (prémédication) pour réduire les réactions associées au syndrome de libération de cytokines, dont les suivants :
 - un corticostéroïde, tel que la dexaméthasone;
 - un médicament contre la fièvre, tel que le paracétamol;
 - un antihistaminique, tel que la diphenhydramine.

Dose habituelle

Vous recevrez 12 cycles de traitement par COLUMVI.

- Chaque cycle dure 21 jours.

Le médecin vous administrera d'abord une faible dose de COLUMVI, puis augmentera graduellement la dose jusqu'à ce qu'elle soit complète.

Voici un schéma posologique typique.

Cycle 1 : Comprend un prétraitement et 2 faibles doses de COLUMVI pendant les 21 jours.

- Jour 1 – prétraitement par l'obinutuzumab
- Jour 8 – faible dose de COLUMVI (2,5 mg)
- Jour 15 – seconde faible dose de COLUMVI (10 mg)

Cycles 2 à 12 : Pendant ces cycles, vous recevrez une seule dose de COLUMVI tous les 21 jours.

- Jour 1 – dose complète de COLUMVI (30 mg)

COLUMVI est administré en goutte-à-goutte dans une veine (soit en perfusion intraveineuse). Votre médecin ajustera la durée de la perfusion en fonction de votre réponse au traitement.

- Votre première perfusion durera 4 heures. Le médecin vous surveillera de près pendant la première perfusion et pendant 10 heures après la fin de cette perfusion afin de déceler tout signe ou symptôme du syndrome de libération de cytokines.
- Après les perfusions, votre médecin pourrait vouloir vous garder sous observation si vous avez présenté un syndrome de libération de cytokines modéré ou grave après la perfusion précédente.
- Si vous n'avez pas présenté de syndrome de libération de cytokines après 3 doses, le médecin pourrait réduire à 2 heures la durée des perfusions.

Surdose

Si vous pensez que vous avez reçu une trop grande quantité de COLUMVI, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous manquez un rendez-vous, communiquez avec votre professionnel de la santé dès que possible pour en fixer un autre.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à COLUMVI?

Lorsque vous recevez COLUMVI, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Très fréquents (peuvent toucher plus de 1 personne sur 10)

- Réduction du nombre :
 - de neutrophiles (un type de globules blancs), qui peut causer une fièvre ou des symptômes d'infection (dont frissons, mal de gorge, essoufflement, congestion nasale et diarrhée)
 - de globules rouges (anémie), qui peut causer une fatigue, un malaise général et une pâleur
 - de plaquettes (un type de globules sanguins), qui peut causer des ecchymoses inhabituelles ou des saignements
- Fièvre
- Faibles taux sanguins de :
 - phosphate, magnésium, calcium ou potassium
- Éruption cutanée
- Constipation

Fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- Diarrhée
- Mal de cœur (nausées)
- Mal de tête
- Faibles taux sanguins de sodium, qui peuvent causer une fatigue, des secousses musculaires ou des crampes
- Augmentation des taux sanguins des enzymes hépatiques et de la bilirubine (substance jaune dans le sang), qui peut causer un jaunissement de la peau ou des yeux et des urines foncées
- Infections virales, telles qu'infection respiratoire et zona

- Infections bactériennes, telles qu'infection des voies urinaires et infection de l'estomac ou de son voisinage
- Infections des voies respiratoires, telles qu'écoulement nasal, mal de gorge, infection sinusale et rhume de poitrine
- Infection pulmonaire (pneumonie), qui peut causer une fièvre, une toux et des difficultés respiratoires
- Vomissements
- Confusion
- Tremblements
- Somnolence

Peu fréquents (peuvent toucher moins de 1 personne sur 100)

- Infection fongique

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Syndrome de libération de cytokines : fièvre, battements cardiaques rapides, étourdissements ou sensation de tête légère, frissons, essoufflement		✓	
Poussée tumorale : ganglions lymphatiques enflés et douloureux, douleur thoracique, toux, respiration difficile, douleur au site de la tumeur		✓	
FRÉQUENT			
Infections graves : fièvre, frissons, respiration difficile, sensation de brûlure en urinant, confusion		✓	
Syndrome de lyse tumorale : problèmes rénaux (faiblesse, essoufflement, fatigue, confusion), problèmes cardiaques (battements cardiaques irréguliers ou palpitations cardiaques ou battements cardiaques rapides ou lents), vomissements, diarrhée, picotements dans la bouche, les mains ou les pieds, crampes musculaires		✓	

Hémorragie gastro-intestinale (saignement de l'estomac ou de l'intestin) : selles noires ou sang dans les vomissures		✓	
PEU FRÉQUENT			
Myélite (enflure de la moelle épinière) : faiblesse ou engourdissement musculaire		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la [déclaration des effets secondaires](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

COLUMVI sera conservé à l'hôpital ou à la clinique par les professionnels de la santé qui vous soignent. Les consignes de conservation sont les suivantes :

- Gardez le médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas le médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et l'étiquette après la mention « EXP ». La date de péremption est celle du dernier jour du mois indiqué.
- Conservez le médicament au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Ne congelez pas le médicament.
- Laissez la fiole dans sa boîte afin de la protéger de la lumière.
- Ne jetez pas les médicaments dans l'évier, la toilette ou les ordures ménagères. Votre professionnel de la santé se chargera de mettre au rebut tout médicament dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures contribuent à la protection de l'environnement.

Pour en savoir plus sur COLUMVI :

- communiquez avec votre professionnel de la santé.
- consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le [site Web de Santé Canada](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html) (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou le site Web du fabricant (www.rochecanada.com) ou peut être obtenu en composant le 1-888-762-4388.

Le présent feuillet a été rédigé par Hoffmann-La Roche Limited/Limitée.

Dernière révision : 24 mars 2023

© 2023 Hoffmann-La Roche Limited/Limitée

COLUMVI® est une marque déposée de F. Hoffmann-La Roche AG, utilisée sous licence.

Toutes les autres marques de commerce sont la propriété de leurs détenteurs respectifs.



Hoffmann-La Roche Limited/Limitée
Mississauga (Ontario) L5N 5M8