

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Columvi 2,5 mg solution à diluer pour perfusion  
Columvi 10 mg solution à diluer pour perfusion

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Columvi 2,5 mg solution à diluer pour perfusion

Chaque flacon de 2,5 mL de solution à diluer contient 2,5 mg de glofitamab à une concentration de 1 mg/mL.

Columvi 10 mg solution à diluer pour perfusion

Chaque flacon de 10 mL de solution à diluer contient 10 mg de glofitamab à une concentration de 1 mg/mL.

Le glofitamab est un anticorps monoclonal bispécifique anti-CD20/ anti-CD3 humanisé produit dans des cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant.

Excipients à effet notoire :

Chaque flacon de 2,5 mL de Columvi contient 1,25 mg (0,5 mg/mL) de polysorbate 20.  
Chaque flacon de 10 mL de Columvi contient 5 mg (0,5 mg/mL) de polysorbate 20.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (concentré stérile).

Solution limpide, incolore, de pH 5,5 et d'osmolalité 270-350 mOsm/kg.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Columvi en association avec la gemcitabine et l'oxaliplatine est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B non spécifié (LDGCB NOS) réfractaire ou en rechute, non éligibles à une autogreffe de cellules souches (ASCT).

Columvi en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Columvi doit être administré exclusivement sous la supervision d'un professionnel de santé expérimenté dans le diagnostic et le traitement des patients atteints de cancer et ayant accès à une assistance médicale appropriée pour gérer les réactions sévères associées au syndrome de relargage des cytokines (SRC) et au syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires (ICANS).

Au moins 1 dose de tocilizumab doit être disponible avant la perfusion de Columvi aux Cycles 1 et 2, cette dose pourrait être utilisée en cas de SRC. L'accès à une dose supplémentaire de tocilizumab dans les 8 heures suivant la précédente dose de tocilizumab doit être garanti (voir rubrique 4.4).

#### Prétraitement par obinutuzumab

Tous les patients de l'étude NP30179 et de l'étude GO41944 (STARGLO) ont reçu une dose unique de 1 000 mg d'obinutuzumab en prétraitement au Jour 1 du Cycle 1 (7 jours avant le début du traitement par Columvi) afin de diminuer le nombre de cellules B circulantes et lymphoïdes (voir Tableau 2, *Doses retardées ou manquées*, et rubrique 5.1).

L'obinutuzumab a été administré en perfusion intraveineuse à 50 mg/h. La vitesse de perfusion a été augmentée par paliers de 50 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400 mg/h.

Se reporter aux informations complètes de prescription concernant l'obinutuzumab pour en savoir plus sur la prémédication, la préparation, l'administration et la prise en charge des effets indésirables de l'obinutuzumab.

#### Prémédication et prophylaxie

##### *Prophylaxie du syndrome de relargage des cytokines*

Columvi doit être administré à des patients bien hydratés. La prémédication recommandée pour le SRC (voir rubrique 4.4) est décrite dans le Tableau 1.

#### **Tableau 1. Prémédication avant la perfusion de Columvi**

| Cycle de traitement (Jour)  | Patients nécessitant une prémédication                 | Prémédication  | Administration  |
|---|--|--|---|
| Cycle 1 (Jour 8, Jour 15) ;<br>Cycle 2 (Jour 1) ;<br>Cycle 3 (Jour 1) | Tous les patients                                      | Dexaméthasone 20 mg par voie intraveineuse <sup>1</sup>    | Terminée au moins 1 heure avant la perfusion de Columvi |
|   |  | Antalgique / antipyrétique oral <sup>2</sup>               | Au moins 30 minutes avant la perfusion de Columvi       |
|   |  | Antihistaminique <sup>3</sup>                              |   |
| Toutes les perfusions ultérieures                                     | Tous les patients                                      | Antalgique / antipyrétique oral <sup>2</sup>               | Au moins 30 minutes avant la perfusion de Columvi       |
|   |  | Antihistaminique <sup>3</sup>                              |   |
|   | Patients ayant présenté un SRC avec la dose précédente | Dexaméthasone 20 mg par voie intraveineuse <sup>1, 4</sup> | Terminée au moins 1 heure avant la perfusion de Columvi |

<sup>1</sup> En cas d'intolérance à la dexaméthasone ou si la dexaméthasone n'est pas disponible, administrer 100 mg de prednisone/prednisolone ou 80 mg de méthylprednisolone.

<sup>2</sup> Par exemple, 1 000 mg de paracétamol.

<sup>3</sup> Par exemple, 50 mg de diphenhydramine.

<sup>4</sup> A administrer en complément de la prémédication requise pour tous les patients.

#### Prophylaxie des infections

Une prophylaxie est recommandée pour réduire le risque d'infection (voir rubrique 4.4).

Envisager une prophylaxie contre le cytomégalovirus (CMV), l'herpès, la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* et d'autres infections opportunistes chez les patients à risque élevé d'infections (voir rubrique 4.8).

#### Posologie

L'administration de Columvi commence par un schéma d'escalade de dose (destiné à réduire le risque de SRC) jusqu'à atteindre la dose recommandée de 30 mg.

#### Schéma d'escalade de dose de Columvi en monothérapie

Columvi doit être administré en perfusion intraveineuse conformément au schéma d'escalade de dose jusqu'à atteindre la dose recommandée de 30 mg (comme indiqué dans le Tableau 2), une fois que le prétraitement par obinutuzumab au Jour 1 du Cycle 1 est terminé. Chaque cycle dure 21 jours.

**Tableau 2. Schéma d'escalade de dose de Columvi en monothérapie pour les patients atteints d'un LDGCB réfractaire ou en rechute**

| Cycle de traitement, Jour                      |         | Dose de Columvi                                      | Durée de la perfusion |
|--|---------|--|-----------------------|
| Cycle 1<br>(Prétraitement et escalade de dose) | Jour 1  | Prétraitement par obinutuzumab 1 000 mg <sup>1</sup> |                       |
|  | Jour 8  | 2,5 mg   | 4 heures <sup>2</sup> |
|  | Jour 15 | 10 mg  |                       |
| Cycle 2  | Jour 1  | 30 mg  |                       |
| Cycle 3 à 12                                   | Jour 1  | 30 mg  | 2 heures <sup>3</sup> |

<sup>1</sup> Se reporter à « Prétraitement par obinutuzumab » ci-dessus.

<sup>2</sup> Pour les patients présentant un SRC lors d'une administration précédente de Columvi, la durée de la perfusion peut être étendue jusqu'à 8 heures (voir rubrique 4.4).

<sup>3</sup> À la discrétion du médecin, si la perfusion précédente a été bien tolérée. Si le patient a présenté un SRC lors d'une précédente administration, la durée de perfusion doit être maintenue à 4 heures.

### Schéma d'escalade de dose de Columvi en association avec la gemcitabine et l'oxaliplatine

Columvi doit être administré en perfusion intraveineuse conformément au schéma d'escalade de dose jusqu'à atteindre la dose recommandée de 30 mg (comme indiqué dans le Tableau 3), une fois que le prétraitement par obinutuzumab au Jour 1 du Cycle 1 est terminé.

Columvi est administré en association avec la gemcitabine et l'oxaliplatine aux Cycles 1 à 8 et en monothérapie aux Cycles 9 à 12. Chaque cycle dure 21 jours.

**Tableau 3. Schéma d'escalade de dose de Columvi en association avec la gemcitabine et l'oxaliplatine pour les patients atteints d'un LDGCB réfractaire ou en rechute**

| Cycle de traitement, Jour                             |         | Dose de Columvi (durée de la perfusion)              | Dose de gemcitabine                     | Dose d'oxaliplatine                   |
|---|---------|--|---|---------------------------------------|
| <b>Cycle 1</b><br>(Prétraitement et escalade de dose) | Jour 1  | Prétraitement par obinutuzumab 1 000 mg <sup>a</sup> |   |                                       |
|   | Jour 2  | –  | 1 000 mg/m <sup>2</sup> <sup>b</sup>    | 100 mg/m <sup>2</sup> <sup>b</sup>    |
|   | Jour 8  | 2,5 mg (4 heures) <sup>c</sup>                       | –                                       | –                                     |
|   | Jour 15 | 10 mg (4 heures) <sup>c</sup>                        | –                                       | –                                     |
| <b>Cycle 2</b>  | Jour 1  | 30 mg (4 heures) <sup>c,d</sup>                      | 1 000 mg/m <sup>2</sup> <sup>b, d</sup> | 100 mg/m <sup>2</sup> <sup>b, d</sup> |
| <b>Cycle 3 à 8</b>                                    | Jour 1  | 30 mg (2 heures) <sup>d,e</sup>                      | 1 000 mg/m <sup>2</sup> <sup>b, d</sup> | 100 mg/m <sup>2</sup> <sup>b, d</sup> |
| <b>Cycle 9 à 12</b>                                   | Jour 1  | 30 mg (2 heures) <sup>e</sup>                        | –                                       | –                                     |

<sup>a</sup> Se reporter à « Prétraitement par obinutuzumab » ci-dessus.

<sup>b</sup> Cycle 1 à 8 : Administrer la gemcitabine avant l'oxaliplatine.

<sup>c</sup> Pour les patients présentant un SRC lors d'une administration précédente de Columvi, la durée de la perfusion peut être étendue jusqu'à 8 heures (voir rubrique 4.4).

<sup>d</sup> Cycles 2 à 8 : Administrer Columvi avant la gemcitabine et l'oxaliplatine. La gemcitabine et l'oxaliplatine peuvent être administrées le Jour 1 ou 2.

<sup>e</sup> La durée de la perfusion peut être raccourcie à 2 heures à la discrétion du médecin, si la perfusion précédente a été bien tolérée. Si le patient a présenté un SRC lors d'une administration précédente, la durée de la perfusion doit être maintenue à 4 heures.

#### Surveillance des patients

- Lorsque Columvi est administré en monothérapie, les signes et symptômes d'un potentiel SRC doivent être surveillés chez les patients pendant la durée de toutes les perfusions de Columvi et pendant au moins 10 heures après la fin de la perfusion de la première dose de Columvi (2,5 mg au Jour 8 du Cycle 1) (voir rubrique 4.8).
- Lorsque Columvi est administré en association avec la gemcitabine et l'oxaliplatine, les signes et symptômes d'un potentiel SRC doivent être surveillés chez les patients pendant la durée de toutes les perfusions de Columvi et pendant 4 heures après la fin de la perfusion de la première dose de Columvi (2,5 mg au Jour 8 du Cycle 1) (voir rubrique 4.8).

Les patients ayant présenté un SRC de Grade  $\geq 2$  lors de leur précédente perfusion doivent faire l'objet d'une surveillance après la fin de la perfusion (voir le Tableau 4 dans la rubrique 4.2).

Tous les patients doivent être surveillés afin de détecter les signes et symptômes du SRC et du syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires (ICANS) après administration de Columvi.

Tous les patients doivent être informés du risque, des signes et des symptômes du SRC et de l'ICANS. Il doit leur être conseillé de contacter un professionnel de santé immédiatement en cas d'apparition de signes et symptômes de SRC et/ou d'ICANS à tout moment (voir rubrique 4.4).

#### Durée du traitement

La durée recommandée de traitement par Columvi en monothérapie est de 12 cycles au maximum, ou jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable, selon la première éventualité. Chaque cycle dure 21 jours.

La durée recommandée de traitement par Columvi en association avec la gemcitabine et l'oxaliplatine est de 8 cycles, suivis de 4 cycles de Columvi en monothérapie pour 12 cycles au maximum de Columvi, ou jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable, selon la première éventualité. Chaque cycle dure 21 jours.

#### Doses retardées ou manquées

Pendant le schéma d'escalade de dose (administration hebdomadaire) :

- Après le prétraitement par obinutuzumab, si la dose de 2,5 mg de Columvi est retardée de plus d'1 semaine, le prétraitement par obinutuzumab doit être répété.
- Après la dose de 2,5 mg ou de 10 mg de Columvi, en cas d'intervalle entre 2 doses de Columvi compris entre 2 et 6 semaines, répéter la dernière dose de Columvi bien tolérée et reprendre le schéma d'escalade de dose prévu.
- Après la dose de 2,5 mg ou de 10 mg de Columvi, en cas d'intervalle entre 2 doses de Columvi de plus de 6 semaines, répéter le prétraitement par obinutuzumab et le schéma d'escalade de dose de Columvi (voir Cycle 1 dans le Tableau 2 et le Tableau 3).

Après le Cycle 2 (dose de 30 mg) :

- En cas d'intervalle entre 2 cycles de Columvi de plus de 6 semaines, répéter le prétraitement par obinutuzumab et le schéma d'escalade de dose de Columvi (voir Cycle 1 dans le Tableau 2 et le Tableau 3), puis reprendre le cycle de traitement prévu (dose de 30 mg).

**Modifications de la dose**

Aucune réduction de dose de Columvi n'est recommandée.

**Prise en charge du syndrome de relargage des cytokines**

Le syndrome de relargage des cytokines doit être identifié en se basant sur le tableau clinique (voir rubriques 4.4 et 4.8). Les autres causes de fièvre, d'hypoxie et d'hypotension artérielle, comme une infection ou un sepsis, doivent être recherchées. Si un SRC est suspecté, il doit être pris en charge conformément aux recommandations de prise en charge du SRC d'après la classification de l'ASTCT (American Society for Transplantation and Cellular Therapy : Société américaine de transplantation et de thérapie cellulaire) indiquées dans le Tableau 4.

**Tableau 4. Classification et recommandations de prise en charge du SRC selon l'ASTCT**

| Grade <sup>1</sup>   | Prise en charge du SRC   | Pour la perfusion suivante prévue de Columvi  |
|--|--|---|
| <p><b>Grade 1</b><br/>Fièvre ≥ 38 °C</p>   | <p>Si un SRC se produit pendant la perfusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompre la perfusion et traiter les symptômes</li> <li>• Après résolution des symptômes, redémarrer la perfusion à une vitesse plus lente</li> <li>• Si les symptômes réapparaissent, arrêter la perfusion en cours</li> </ul> <p>Si un SRC se produit après la perfusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Traiter les symptômes</li> </ul> <p>Si le SRC dure plus de 48 heures après la prise en charge des symptômes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Envisager l'administration de corticoïdes<sup>3</sup></li> <li>• Envisager l'administration de tocilizumab<sup>4</sup></li> </ul> <p>Pour les SRC avec ICANS concomitants, voir Tableau 5.</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• S'assurer de la résolution des symptômes pendant au moins 72 heures avant la perfusion suivante</li> <li>• Envisager de ralentir la vitesse de perfusion<sup>2</sup></li> </ul>  |
| <p><b>Grade 2</b><br/>Fièvre ≥ 38 °C et/ou hypotension artérielle ne nécessitant pas de vasopresseurs et/ou hypoxie nécessitant de l'oxygène à faible débit délivré par lunettes d'oxygénothérapie ou par un masque à oxygène</p>  | <p>Si un SRC se produit pendant la perfusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arrêter la perfusion en cours et traiter les symptômes</li> <li>• Administrer des corticoïdes<sup>3</sup></li> <li>• Envisager l'administration de tocilizumab<sup>4</sup></li> </ul> <p>Si un SRC se produit après la perfusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Traiter les symptômes</li> <li>• Administrer des corticoïdes<sup>3</sup></li> <li>• Envisager l'administration de tocilizumab<sup>4</sup></li> </ul> <p>Pour les SRC avec ICANS concomitants, voir Tableau 5.</p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• S'assurer de la résolution des symptômes pendant au moins 72 heures avant la perfusion suivante</li> <li>• Envisager de ralentir la vitesse de perfusion<sup>2</sup></li> <li>• Surveiller les patients après la perfusion<sup>5</sup></li> </ul>  |
| <p><b>Pour le Grade 2 : Utilisation de tocilizumab</b><br/>Ne pas dépasser 3 doses de tocilizumab sur une période de 6 semaines.<br/>S'il n'a pas été utilisé de tocilizumab précédemment ou si 1 dose de tocilizumab a été utilisée au cours des 6 dernières semaines :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Administrer la première dose de tocilizumab<sup>4</sup></li> <li>• En l'absence d'amélioration dans les 8 heures, administrer une seconde dose de tocilizumab<sup>4</sup></li> <li>• Après 2 doses de tocilizumab, envisager un autre traitement anti-cytokinique et/ou un autre traitement immunosuppresseur</li> </ul> <p>Si 2 doses de tocilizumab ont été utilisées au cours des 6 dernières semaines :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Administrer une seule dose de tocilizumab<sup>4</sup></li> <li>• En l'absence d'amélioration dans les 8 heures, envisager un autre traitement anti-cytokinique et/ou un autre traitement immunosuppresseur</li> </ul> |  |   |
| <p><b>Grade 3</b><br/>Fièvre ≥ 38 °C et/ou hypotension artérielle nécessitant un vasopresseur (avec ou sans vasopressine) et/ou hypoxie nécessitant de l'oxygène à haut débit par lunettes d'oxygénothérapie, masque à oxygène, masque sans réinhalation ou masque Venturi</p>   | <p>Si un SRC se produit pendant la perfusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arrêter la perfusion en cours et traiter les symptômes</li> <li>• Administrer des corticoïdes<sup>3</sup></li> <li>• Administrer du tocilizumab<sup>4</sup></li> </ul> <p>Si un SRC se produit après la perfusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Traiter les symptômes</li> <li>• Administrer des corticoïdes<sup>3</sup></li> <li>• Administrer du tocilizumab<sup>4</sup></li> </ul> <p>Pour les SRC avec ICANS concomitants, voir Tableau 5.</p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• S'assurer de la résolution des symptômes pendant au moins 72 heures avant la perfusion suivante</li> <li>• Envisager de ralentir la vitesse de perfusion<sup>2</sup></li> <li>• Surveiller les patients après la perfusion<sup>5</sup></li> <li>• Si un SRC de Grade ≥ 3 réapparaît lors de la perfusion suivante, stopper la perfusion immédiatement et arrêter définitivement Columvi</li> </ul> |

|  |   |
|--|---|
| <p><b>Grade 4</b><br/>Fièvre ≥ 38 °C et/ou hypotension artérielle nécessitant plusieurs vasopresseurs (sauf vasopressine) et/ou hypoxie nécessitant de l'oxygène en pression positive (par exemple, CPAP, BiPAP, intubation et ventilation mécanique)</p>  | <p>Si un SRC se produit pendant ou après la perfusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arrêter définitivement Columvi et traiter les symptômes</li> <li>• Administrer des corticoïdes<sup>3</sup></li> <li>• Administrer du tocilizumab<sup>4</sup></li> </ul> <p>Pour les SRC avec ICANS concomitants, voir Tableau 5.</p> |
| <p><b>Pour le Grade 3 et le Grade 4 : Utilisation de tocilizumab</b><br/>Ne pas dépasser 3 doses de tocilizumab sur une période de 6 semaines.<br/>S'il n'a pas été utilisé de tocilizumab précédemment ou si 1 dose de tocilizumab a été utilisée au cours des 6 dernières semaines :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Administrer la première dose de tocilizumab<sup>4</sup></li> <li>• En l'absence d'amélioration dans les 8 heures ou en cas de progression rapide du SRC, administrer une seconde dose de tocilizumab<sup>4</sup></li> <li>• Après 2 doses de tocilizumab, envisager un autre traitement anti-cytokinique et/ou un autre traitement immunosuppresseur</li> </ul> <p>Si 2 doses de tocilizumab ont été utilisées au cours des 6 dernières semaines :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Administrer une seule dose de tocilizumab<sup>4</sup></li> <li>• En l'absence d'amélioration dans les 8 heures ou en cas de progression rapide du SRC, envisager un autre traitement anti-cytokinique et/ou un autre traitement immunosuppresseur</li> </ul> |   |

<sup>1</sup> Classification de l'ASTCT (American Society for Transplantation and Cellular Therapy) (Lee 2019).

<sup>2</sup> La durée de perfusion peut être étendue jusqu'à 8 heures si nécessaire pour ce cycle (voir Tableau 2).

<sup>3</sup> Corticoïdes (par exemple, 10 mg de dexaméthasone intraveineuse, 100 mg de prednisolone intraveineuse, 1-2 mg/kg de méthylprednisolone intraveineuse par jour, ou l'équivalent).

<sup>4</sup> Tocilizumab 8 mg/kg par voie intraveineuse (sans dépasser 800 mg), comme administré dans l'étude NP30179.

<sup>5</sup> Voir rubrique 4.8 pour la fréquence et le délai d'apparition d'un SRC de Grade ≥ 2 après l'administration de Columvi aux doses de 10 mg et 30 mg.

*Prise en charge du syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires (ICANS)*

Dès le premier signe d'ICANS et en fonction du type et de la gravité, envisager un traitement symptomatique, une évaluation neurologique et l'interruption du traitement par Columvi (voir Tableau 5). Écarter d'autres causes de symptômes neurologiques. En cas de suspicion d'ICANS, la prise en charge doit être conforme aux recommandations du Tableau 5.

**Tableau 5. Classification et recommandations de prise en charge de l'ICANS**

| Grade <sup>1</sup> | Symptômes présentés <sup>2</sup>  | Prise en charge de l'ICANS   |   |
|--------------------|---|--|---|
|                    |   | SRC concomitant  | Absence de SRC concomitant  |
| Grade 1            | Score ICE <sup>3</sup> 7-9<br><br>Ou niveau de conscience diminué <sup>4</sup> : se réveille spontanément | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mettre en œuvre la prise en charge du SRC selon le Tableau 4.</li> <li>• Surveiller les symptômes neurologiques et envisager une consultation et une évaluation en neurologie, à la discrétion du médecin.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Surveiller les symptômes neurologiques et envisager une consultation et une évaluation en neurologie, à la discrétion du médecin.</li> </ul> |
|                    |   | <p>Suspendre le traitement par Columvi jusqu'à résolution de l'ICANS.</p> <p>Envisager l'administration d'antiépileptiques non sédatifs (p. ex.: lévétiracétam) à des fins de prophylaxie des crises convulsives.</p>  |   |

|                       |   |  |  |
|-----------------------|---|--|--|
| <p><b>Grade 2</b></p> | <p>Score ICE<sup>3</sup> 3-6</p> <p>Ou niveau de conscience diminué<sup>4</sup>: se réveille à la voix</p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Administrer du tocilizumab conformément au Tableau 4 relatif à la prise en charge du SRC.</li> <li>• En l'absence d'amélioration après le début du traitement par tocilizumab, administrer 10 mg de dexaméthasone<sup>5</sup> par voie intraveineuse toutes les 6 heures si le patient n'est pas déjà sous corticoïdes. Continuer à utiliser la dexaméthasone jusqu'à résolution en symptômes de grade 1 ou moins, puis réduire progressivement le dosage.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Administrer 10 mg de dexaméthasone<sup>5</sup> par voie intraveineuse toutes les 6 heures.</li> <li>• Continuer à utiliser la dexaméthasone jusqu'à résolution en symptômes de grade 1 ou moins, puis réduire progressivement le dosage.</li> </ul>   |
|                       |   | <p>Suspendre le traitement par Columvi jusqu'à résolution de l'ICANS.</p> <p>Envisager l'administration d'antiépileptiques non sédatifs (p. ex.: lévétiracétam) à des fins de prophylaxie des crises convulsives. Le cas échéant, envisager une consultation en neurologie et chez d'autres spécialistes en vue d'une évaluation plus approfondie.</p>   |  |
| <p><b>Grade 3</b></p> | <p>Score ICE<sup>3</sup> 0-2</p> <p>Ou niveau de conscience diminué<sup>4</sup> : se réveille uniquement au stimulus tactile ;</p> <p>Ou crises convulsives<sup>4</sup>, soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• toute crise clinique, focale ou généralisée qui se résout rapidement, ou</li> <li>• crises non convulsives à l'électroencéphalogramme (EEG) qui disparaissent à la suite d'une intervention ;</li> </ul> <p>Ou augmentation de la pression intracrânienne: œdème focal/local à la neuro-imagerie<sup>4</sup></p>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Administrer du tocilizumab conformément au Tableau 4 relatif à la prise en charge du SRC.</li> <li>• Administrer aussi 10 mg de dexaméthasone<sup>5</sup> par voie intraveineuse avec la première dose de tocilizumab et répéter la dose toutes les 6 heures si le patient n'est pas déjà sous corticoïdes. Continuer à utiliser la dexaméthasone jusqu'à résolution en symptômes de grade 1 ou moins, puis réduire progressivement le dosage.</li> </ul>             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Administrer 10 mg de dexaméthasone<sup>5</sup> par voie intraveineuse toutes les 6 heures.</li> <li>• Continuer à utiliser la dexaméthasone jusqu'à résolution en symptômes de grade 1 ou moins, puis réduire progressivement le dosage.</li> </ul>   |
|                       |   | <p>Suspendre le traitement par Columvi jusqu'à résolution de l'ICANS. Pour les ICANS de grade 3 qui ne s'améliorent pas dans les 7 jours, envisager l'arrêt définitif de Columvi.</p> <p>Envisager l'administration d'antiépileptiques non sédatifs (p. ex.: lévétiracétam) à des fins de prophylaxie des crises convulsives. Le cas échéant, envisager une consultation en neurologie et chez d'autres spécialistes en vue d'une évaluation plus approfondie.</p>   |  |
| <p><b>Grade 4</b></p> | <p>Score ICE<sup>3</sup> 0</p> <p>Ou niveau de conscience diminué<sup>4</sup>, soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• le patient n'est pas éveillé ou nécessite des stimuli tactiles vigoureux ou répétitifs pour s'éveiller, ou</li> <li>• stupeur ou coma ;</li> </ul> <p>Ou crises convulsives<sup>4</sup>, soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• crise prolongée engageant le pronostic vital du patient (&gt; 5 minutes), ou</li> <li>• crises cliniques ou électriques répétitives sans retour à l'état initial entre les crises ;</li> </ul> <p>Ou troubles moteurs<sup>4</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• faiblesse motrice focale profonde, telle qu'une hémiparésie ou une paraparésie ;</li> </ul> <p>Ou augmentation de la pression intracrânienne/œdème cérébral<sup>4</sup>, avec signes/symptômes tels que :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• œdème cérébral diffus à la neuro-imagerie, ou</li> <li>• postures de décérébration ou de décortication, ou</li> <li>• paralysie du nerf crânien VI, ou</li> <li>• œdème papillaire, ou</li> <li>• triade de Cushing</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Administrer du tocilizumab conformément au Tableau 4 relatif à la prise en charge du SRC.</li> <li>• Comme indiqué ci-dessus, ou envisager l'administration de 1 000 mg de méthylprednisolone par jour par voie intraveineuse avec la première dose de tocilizumab, et poursuivre l'administration de 1 000 mg de méthylprednisolone par jour par voie intraveineuse pendant 2 jours ou plus.</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Administrer 10 mg de dexaméthasone<sup>5</sup> par voie intraveineuse toutes les 6 heures.</li> <li>• Continuer à utiliser la dexaméthasone jusqu'à résolution en symptômes de grade 1 ou moins, puis réduire progressivement le dosage.</li> <li>• Il est également possible d'envisager l'administration de 1 000 mg de méthylprednisolone par jour par voie intraveineuse pendant 3 jours ; si les symptômes s'améliorent, revenez à la prise en charge indiquée ci-dessus.</li> </ul> |

Arrêtez définitivement Columvi.

Envisager l'administration d'antiépileptiques non sédatifs (p. ex. : lévétiracétam) à des fins de prophylaxie des crises convulsives. Le cas échéant, envisager une consultation en neurologie et chez d'autres spécialistes en vue d'une évaluation plus approfondie. En cas d'augmentation de la pression intracrânienne/œdème cérébral, se référer aux recommandations institutionnelles de prise en charge.

<sup>1</sup> Critères de gradation consensuelle des ICANS de l'ASTCT (Lee 2019).

<sup>2</sup> La prise en charge est déterminée par l'événement le plus grave, non imputable à toute autre cause.

<sup>3</sup> Si le patient est éveillé et capable de faire l'objet d'une **évaluation de l'encéphalopathie associée aux cellules effectrices immunitaires (ICE)**, évaluer les points suivants :

**Orientation** (le patient peut citer l'année, le mois, la ville, l'hôpital = 4 points) ;

**Désignation** (le patient doit donner le nom de 3 objets, le médecin désigne p. ex. une horloge, un stylo, un bouton = 3 points) ;

**Réalisation de consignes** (p. ex., «montrez-moi deux doigts» ou «fermez les yeux et tirez la langue» = 1 point) ;

**Écriture** (aptitude à écrire une phrase standard = 1 point) ;

**Attention** (compter à rebours et par 10 à partir de 100 = 1 point).

**Si le patient n'est pas éveillé et ne peut faire l'objet d'aucune évaluation ICE** (ICANS de grade 4) = 0 point.

<sup>4</sup> Non imputable à toute autre cause.

<sup>5</sup> Toutes les mentions d'administration de dexaméthasone font référence à de la dexaméthasone ou à des équivalents.

#### Populations particulières

##### *Population âgée*

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir rubrique 5.2).

##### *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale supérieure à la limite supérieure de la normale [LSN] et  $\leq 1,5 \times$  LSN ou aspartate transaminase [ASAT]  $>$  LSN). Columvi n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir rubrique 5.2).

##### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (CLCr  $\geq 30$  et  $< 90$  mL/min). Columvi n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2).

##### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Columvi chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

Columvi est administré uniquement par voie intraveineuse.

Columvi doit être dilué par un professionnel de santé en utilisant une technique aseptique, avant administration intraveineuse. Il doit être administré en perfusion intraveineuse via une ligne de perfusion dédiée.

Columvi ne doit pas être administré en injection rapide ou bolus intraveineux.

Pour les instructions concernant la dilution de Columvi avant administration, voir la rubrique 6.6.

### 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à l'obinutuzumab, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Pour les contre-indications spécifiques de l'obinutuzumab, se reporter aux informations de prescription de l'obinutuzumab.

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

## Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

### LDGCB n'exprimant pas le CD20

Les données disponibles concernant les patients atteints de LDGCB CD20-négatif traités par Columvi sont limitées et il est possible que les patients atteints de LDGCB CD20-négatif puissent présenter un bénéfice moindre par rapport aux patients atteints de LDGCB CD20-positif. Les risques et les bénéfices potentiels associés au traitement par Columvi des patients atteints d'un LDGCB CD20-négatif doivent être pris en compte.

### Syndrome de relargage des cytokines

Des cas de SRC, incluant des réactions mettant en jeu le pronostic vital, ont été rapportés chez des patients recevant Columvi (voir rubrique 4.8).

Les manifestations les plus fréquentes du SRC étaient une pyrexie, une tachycardie, une hypotension artérielle, des frissons et une hypoxie. Les réactions liées à la perfusion peuvent être confondues avec les signes et symptômes cliniques du SRC.

La plupart des événements de SRC sont survenus après la première dose de Columvi. Des tests fonctionnels hépatiques élevés (ASAT et alanine aminotransférase [ALAT] > 3 x LSN et/ou bilirubine totale > 2 x LSN) ont été rapportés simultanément avec le SRC après l'utilisation de Columvi (voir rubrique 4.8).

Les patients des études NP30179 et GO41944 (STARGLO) ont été prétraités par obinutuzumab afin de diminuer le nombre de cellules B circulantes et lymphoïdes, 7 jours avant le début du traitement par Columvi. Tous les patients devraient recevoir une prémédication par un antipyrétique, un antihistaminique et un glucocorticoïde (voir Tableau 1).

Au moins 1 dose de tocilizumab doit être disponible avant la perfusion de Columvi aux Cycles 1 et 2, cette dose pourrait être utilisée en cas de SRC. L'accès à une dose supplémentaire de tocilizumab dans les 8 heures suivant la précédente dose de tocilizumab doit être garanti.

Lorsque Columvi est administré en monothérapie, les patients doivent être surveillés pendant toutes les perfusions de Columvi et pendant au moins 10 heures après la fin de la première perfusion.

Lorsque Columvi est administré en association avec la gemcitabine et l'oxaliplatine, les patients doivent être surveillés pendant toutes les perfusions de Columvi et pendant 4 heures après la fin de la première perfusion.

Pour des informations complètes sur la surveillance, voir rubrique 4.2. Il doit être conseillé aux patients de consulter immédiatement un médecin en cas d'apparition, à n'importe quel moment, de signes ou symptômes de SRC (voir *Carte patient* ci-dessous).

Les autres causes de fièvre, d'hypoxie et d'hypotension artérielle, comme une infection ou un sepsis, doivent être recherchées. Le SRC doit être pris en charge en fonction de l'état clinique du patient et conformément aux recommandations de prise en charge du SRC présentées dans le Tableau 4 (rubrique 4.2).

### Syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires

Des cas graves de syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires (ICANS) pouvant engager le pronostic vital ou entraîner la mort sont survenus à la suite de l'administration de Columvi (voir rubrique 4.8).

Des ICANS peuvent survenir concomitamment à un SRC, après résolution d'un SRC ou en l'absence de SRC. Les signes et symptômes cliniques de l'ICANS peuvent comprendre, sans toutefois s'y limiter, une confusion, une diminution du niveau de conscience, une désorientation, des crises convulsives, une aphasie et une dysgraphie.

Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe ou symptôme d'ICANS après administration de Columvi et traités rapidement le cas échéant. Il est impératif de conseiller aux patients de consulter immédiatement un médecin si des signes ou des symptômes apparaissent à tout moment (voir *Carte patient* ci-dessous).

Lors des premiers signes ou symptômes d'ICANS, il est nécessaire de mettre en œuvre une prise en charge conforme aux recommandations figurant au Tableau 5. Le traitement par Columvi doit être interrompu ou arrêté définitivement selon les recommandations.

### Carte patient

Le médecin prescripteur doit informer le patient du risque de SRC et d'ICANS et des signes et symptômes de SRC et d'ICANS. Il doit être recommandé aux patients de consulter un médecin immédiatement s'ils développent des signes et symptômes de SRC et d'ICANS. Une carte patient doit être remise aux patients et il doit leur être demandé de la porter sur eux en permanence. Cette carte décrit les symptômes du SRC et de l'ICANS qui, s'ils se manifestent, doivent inciter le patient à consulter immédiatement un médecin.

### Interaction avec les médicaments métabolisés par le CYP450

Lors du relargage de cytokines associé à l'instauration du traitement par Columvi, il est possible d'observer une diminution de l'activité enzymatique des CYP450, entraînant des fluctuations des concentrations des médicaments administrés de façon concomitante. A l'instauration du traitement par Columvi, les patients en cours de traitement par un médicament métabolisé par le CYP450 à marge thérapeutique étroite doivent être surveillés, car les fluctuations de la concentration de ces médicaments associés peuvent entraîner une toxicité, une perte d'efficacité ou des événements indésirables (voir rubrique 4.5).

### Infections graves

Des infections graves, incluant des infections opportunistes, sont survenues chez des patients traités par Columvi (voir rubrique 4.8).

Columvi ne doit pas être administré à des patients présentant une infection active. L'utilisation de Columvi doit être envisagée avec prudence chez les patients présentant des antécédents d'infection chronique ou récurrente, chez ceux ayant des pathologies sous-jacentes susceptibles de les prédisposer aux infections, ou chez ceux ayant reçu un traitement immunosuppresseur antérieur significatif. Administrer une prophylaxie antimicrobienne, le cas échéant. Les patients doivent être surveillés avant et pendant le traitement par Columvi afin de détecter l'éventuelle

apparition d'infections bactériennes, fongiques et virales (infection nouvelle ou réactivation) et ils doivent être traités de manière appropriée.

Columvi doit être suspendu temporairement en présence d'une infection active, jusqu'à la résolution de l'infection. Il doit être conseillé aux patients de consulter un médecin s'ils présentent des signes et symptômes évocateurs d'une infection.

Des cas de neutropénie fébrile ont été rapportés au cours du traitement par Columvi. Une infection doit être recherchée chez les patients présentant une neutropénie fébrile, et ils doivent être traités rapidement.

#### Poussée tumorale

Des cas de poussée tumorale ont été rapportés chez des patients recevant Columvi (voir rubrique 4.8). Les manifestations incluaient une douleur localisée et un gonflement.

Compte tenu du mécanisme d'action de Columvi, la poussée tumorale est probablement due à l'influx de cellules T vers les sites tumoraux après l'administration de Columvi et elle peut simuler une progression de la maladie. La poussée tumorale ne signifie pas l'échec du traitement et elle ne représente pas une progression de la tumeur.

Il n'a pas été identifié de facteurs de risque spécifiques de la poussée tumorale. Mais il existe un risque accru de lésions et de morbidité en raison d'un effet de masse lié à la poussée tumorale chez les patients présentant des tumeurs volumineuses situées à proximité étroite des voies respiratoires et/ou d'un organe vital. Les patients traités par Columvi doivent être surveillés et évalués pour des poussées tumorales au niveau des organes vitaux et pris en charge selon les recommandations cliniques. L'administration de corticoïdes et d'antalgiques doit être envisagée pour traiter les poussées tumorales.

#### Syndrome de lyse tumorale

Des cas de syndrome de lyse tumorale (SLT) ont été rapportés chez des patients recevant Columvi (voir rubrique 4.8). Les patients présentant une masse tumorale importante, des tumeurs proliférant rapidement, une altération de la fonction rénale ou une déshydratation sont exposés à un risque plus élevé de syndrome de lyse tumorale.

Les patients à risque doivent être surveillés étroitement par des tests cliniques et biologiques appropriés portant sur l'équilibre électrolytique, l'hydratation et la fonction rénale. Des mesures prophylactiques appropriées par anti-hyperuricémiques (par exemple, allopurinol ou rasburicase) et une hydratation adéquate doivent être envisagées avant le prétraitement par obinutuzumab et avant la perfusion de Columvi.

La prise en charge du SLT peut inclure une hydratation intensive, la correction des anomalies électrolytiques, un traitement anti-hyperuricémique et des soins de support.

#### Vaccination

La sécurité de l'administration de vaccins vivants pendant ou après le traitement par Columvi n'a pas été étudiée. La vaccination par des vaccins à virus vivants n'est pas recommandée pendant le traitement par Columvi.

#### Polysorbates

Ce médicament contient 1,25 mg de polysorbate 20 par flacon de 2,5 mL et 5 mg de polysorbate 20 par flacon de 10 mL, équivalant à 0,5 mg/mL.

Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

## 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Aucune interaction avec Columvi n'est attendue via les enzymes du cytochrome P450, d'autres enzymes métabolisantes ou des transporteurs.

En cas de relargage de cytokines associé à l'instauration du traitement par Columvi, il est possible d'observer une diminution de l'activité enzymatique des CYP450. Le risque d'interactions médicamenteuses est le plus élevé pendant la période d'une semaine suivant chacune des 2 premières doses de Columvi (c'est-à-dire, Jours 8 et 15 du Cycle 1) chez les patients recevant de manière concomitante des médicaments métabolisés par le CYP450 à marge thérapeutique étroite (par exemple, warfarine, ciclosporine). A l'instauration du traitement par Columvi, les patients en cours de traitement par un médicament métabolisé par le CYP450 à marge thérapeutique étroite doivent être surveillés.

La pharmacocinétique du glocitabine n'est pas impactée par l'administration concomitante de gemcitabine ou d'oxaliplatine.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Femmes en âge de procréer/Contraception

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Columvi et pendant au moins 2 mois après la dernière dose de Columvi.

### Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Columvi chez la femme enceinte. Aucune étude de toxicité sur la reproduction n'a été conduite chez l'animal (voir rubrique 5.3).

Le glofitamab est une immunoglobuline G (IgG). Les IgG sont connues pour traverser le placenta. Compte tenu de son mécanisme d'action, il est probable que le glofitamab provoquera une déplétion des cellules B fœtales en cas d'administration à une femme enceinte.

Columvi n'est pas recommandé pendant la grossesse, ni chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Les femmes recevant Columvi doivent être informées de sa nocivité potentielle pour le fœtus. Les femmes prenant ce médicament doivent contacter leur médecin traitant en cas de grossesse.

### Allaitement

On ne sait pas si le glofitamab est excrété dans le lait maternel. Aucune étude n'a été conduite pour évaluer l'impact du glofitamab sur la production de lait ou sa présence dans le lait maternel. Les IgG humaines sont connues pour être présentes dans le lait maternel. Le potentiel d'absorption du glofitamab et le potentiel d'effets indésirables chez les nourrissons allaités ne sont pas connus. Il doit être conseillé aux femmes d'interrompre l'allaitement pendant le traitement par Columvi et pendant 2 mois après la dernière dose de Columvi.

### Fertilité

Aucune donnée sur la fertilité dans l'espèce humaine n'est disponible. Il n'a pas été mené d'études chez l'animal pour évaluer l'effet du glofitamab sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

## 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Columvi a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

En raison du risque potentiel d'ICANS, les patients sous Columvi présentent un risque de diminution du niveau de conscience (voir rubrique 4.4). Il convient d'informer les patients d'éviter de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines dans les 48 heures suivant chacune des deux premières doses du schéma d'escalade de dose et en cas d'apparition de nouveaux symptômes d'ICANS (confusion, désorientation, diminution du niveau de conscience) et/ou de SRC (pyrexie, tachycardie, hypotension artérielle, frissons, hypoxie) jusqu'à la disparition des symptômes (voir rubriques 4.4 et 4.8).

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité

#### *Columvi en monothérapie*

Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 20\%$ ) ont été le syndrome de relargage des cytokines, la neutropénie, l'anémie, la thrombopénie et le rash.

Les effets indésirables graves les plus fréquents rapportés chez  $\geq 2\%$  des patients ont été le syndrome de relargage des cytokines (22,1%), le sepsis (4,1%), la COVID-19 (3,4%), la poussée tumorale (3,4%), la pneumonie COVID-19 (2,8%), la neutropénie fébrile (2,1%), la neutropénie (2,1%) et l'épanchement pleural (2,1%).

Columvi a été arrêté définitivement en raison d'un effet indésirable chez 5,5% des patients. Les effets indésirables les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt définitif de Columvi ont été la COVID-19 (1,4%) et la neutropénie (1,4%).

#### *Columvi en association avec la gemcitabine et l'oxaliplatine*

Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 20\%$ ) ont été la thrombopénie, le syndrome de relargage des cytokines, la neutropénie, l'anémie, les nausées, la neuropathie périphérique, la diarrhée, l'aspartate aminotransférase augmentée, l'alanine aminotransférase augmentée, le rash, la lymphopénie, la fièvre et les vomissements.

Les effets indésirables graves les plus fréquents rapportés chez  $\geq 2\%$  des patients ont été le syndrome de relargage des cytokines (20,3%), la fièvre (6,4%), la pneumonie (5,8%), la COVID-19 (5,8%), la thrombopénie (4,7%), l'infection des voies respiratoires (3,5%), le sepsis (2,3%), la

neutropénie fébrile (2,3 %) et la diarrhée (2,3 %).

Columvi a été arrêté définitivement en raison d'un effet indésirable chez 20,9 % des patients. Les effets indésirables les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt définitif de Columvi ont été la COVID-19 (11,6 %), le sepsis (1,2 %) et la pneumopathie inflammatoire (1,2 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables survenus chez des patients atteints d'un LDGCB réfractaire ou en rechute traités par Columvi en monothérapie (n = 145) dans l'étude NP30179 sont présentés dans le Tableau 6. Les patients ont reçu une médiane de 5 cycles de traitement par Columvi (intervalle : 1 à 13 cycles).

Les effets indésirables survenus chez des patients atteints d'un LDGCB réfractaire ou en rechute traités par Columvi en association avec la gemcitabine et l'oxaliplatine (n = 172) dans l'étude GO41944 (STARGLO) sont présentés dans le Tableau 7. Les patients ont reçu une médiane de 11 cycles de traitement par Columvi (intervalle : 1 à 13 cycles).

Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes MedDRA et par catégorie de fréquence. Les catégories de fréquence suivantes sont utilisées : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

**Tableau 6. Effets indésirables rapportés chez des patients atteints d'un LDGCB réfractaire ou en rechute traités par Columvi en monothérapie**

| Classe de systèmes d'organes  | Effet indésirable   | Tous les grades | Grade 3-4     |
|---|---|-----------------|---------------|
| <b>Infections et infestations</b>   | Infections virales <sup>1</sup>                             | Très fréquent   | Fréquent*     |
|   | Infections bactériennes <sup>2</sup>                        | Fréquent        | Fréquent      |
|   | Infections des voies respiratoires supérieures <sup>3</sup> | Fréquent        | Très rare**   |
|   | Sepsis <sup>4</sup>   | Fréquent        | Fréquent*     |
|   | Infections des voies respiratoires inférieures <sup>5</sup> | Fréquent        | Très rare**   |
|   | Pneumonie   | Fréquent        | Peu fréquent  |
|   | Infection des voies urinaires <sup>6</sup>                  | Fréquent        | Peu fréquent  |
|   | Infections fongiques <sup>7</sup>                           | Fréquent        | Très rare**   |
| <b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)</b> | Poussée tumorale  | Très fréquent   | Fréquent      |
| <b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>                  | Neutropénie   | Très fréquent   | Très fréquent |
|   | Anémie  | Très fréquent   | Fréquent      |
|   | Thrombopénie  | Très fréquent   | Fréquent      |
|   | Lymphopénie   | Fréquent        | Fréquent      |
|   | Neutropénie fébrile <sup>8</sup>                            | Fréquent        | Fréquent      |
| <b>Affections du système immunitaire</b>                                    | Syndrome de relargage des cytokines <sup>9</sup>            | Très fréquent   | Fréquent      |
| <b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>                           | Hypophosphatémie  | Très fréquent   | Fréquent      |
|   | Hypomagnésémie  | Très fréquent   | Très rare**   |
|   | Hypocalcémie  | Très fréquent   | Très rare**   |
|   | Hypokaliémie  | Très fréquent   | Peu fréquent  |
|   | Hyponatrémie  | Fréquent        | Fréquent      |

|  |   |               |               |
|--|---|---------------|---------------|
|  | Syndrome de lyse tumorale   | Fréquent      | Fréquent      |
| <b>Affections psychiatriques</b>                               | Etat confusionnel   | Fréquent      | Très rare**   |
| <b>Affections du système nerveux</b>                           | Céphalée  | Très fréquent | Très rare**   |
|  | Syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires <sup>10</sup> | Fréquent      | Peu fréquent* |
|  | Somnolence  | Fréquent      | Peu fréquent  |
|  | Tremblements  | Fréquent      | Très rare**   |
|  | Myélite <sup>11</sup>   | Peu fréquent  | Peu fréquent  |
| <b>Affections gastro-intestinales</b>                          | Constipation  | Très fréquent | Très rare**   |
|  | Diarrhée  | Très fréquent | Très rare**   |
|  | Nausées   | Très fréquent | Très rare**   |
|  | Hémorragie gastro-intestinale <sup>12</sup>   | Fréquent      | Fréquent      |
|  | Vomissements  | Fréquent      | Très rare**   |
|  | Colite  | Peu fréquent  | Peu fréquent  |
| <b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>           | Rash <sup>13</sup>  | Très fréquent | Fréquent      |
| <b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b> | Fièvre  | Très fréquent | Très rare**   |
| <b>Investigations</b>  | Alanine aminotransférase augmentée  | Fréquent      | Fréquent      |
|  | Aspartate aminotransférase augmentée  | Fréquent      | Fréquent      |
|  | Phosphatases alcalines sanguines augmentées   | Fréquent      | Fréquent      |
|  | Gamma-glutamyltransférase augmentée   | Fréquent      | Fréquent      |
|  | Bilirubine sanguine augmentée   | Fréquent      | Peu Fréquent  |
|  | Enzymes hépatiques augmentées   | Fréquent      | Fréquent      |

\* Des réactions de Grade 5 ont été rapportées. Voir *Description d'effets indésirables sélectionnés*.

\*\* Aucun événement de Grade 3-4 n'a été rapporté.

<sup>1</sup> Inclut : COVID-19, pneumonie liée à la COVID-19, zona, grippe et zona ophtalmique.

<sup>2</sup> Inclut : infection de dispositif vasculaire, infection bactérienne, infection à *Campylobacter*, infection bactérienne des voies biliaires, infection bactérienne des voies urinaires, infection à *Clostridium difficile*, infection à *Escherichia* et péritonite.

<sup>3</sup> Inclut : infection des voies respiratoires supérieures, sinusite, rhinopharyngite, sinusite chronique et rhinite.

<sup>4</sup> Inclut : sepsis et choc septique.

<sup>5</sup> Inclut : infection des voies respiratoires inférieures et bronchite.

<sup>6</sup> Inclut : infection des voies urinaires et infection des voies urinaires à *Escherichia*.

<sup>7</sup> Inclut : candidose œsophagienne et candidose buccale.

<sup>8</sup> Inclut : neutropénie fébrile et infection neutropénique.

<sup>9</sup> Basé sur la classification de consensus de l'ASTCT (Lee 2019).

<sup>10</sup> ICANS basé sur Lee 2019 et se traduisant notamment par les symptômes suivants: somnolence, troubles cognitifs, état confusionnel, délire et désorientation.

<sup>11</sup> Une myélite est survenue simultanément avec le SRC.

<sup>12</sup> Inclut : hémorragie gastro-intestinale, hémorragie du gros intestin et hémorragie gastrique.

<sup>13</sup> Inclut : rash, rash prurigineux, rash maculo-papuleux, dermatite, dermatite acnéiforme, dermatite exfoliative, érythème, érythème palmaire, prurit et rash érythémateux.

**Tableau 7. Effets indésirables rapportés chez des patients atteints d'un LDGCB réfractaire ou en rechute traités par Columvi en association avec la gemcitabine et l'oxaliplatine**

| Classe de systèmes d'organes  | Effet indésirable   | Tous les grades | Grade 3–4     |
|---|---|-----------------|---------------|
| <b>Infections et infestations</b>   | COVID-19 <sup>1</sup>   | Très fréquent   | Fréquent*     |
|   | Infections des voies respiratoires <sup>2</sup>                                       | Très fréquent   | Fréquent*     |
|   | Pneumonie <sup>3</sup>  | Très fréquent   | Fréquent*     |
|   | Infections à cytomégalovirus <sup>4</sup>   | Fréquent        | Peu fréquent  |
|   | Infections herpétiques <sup>5</sup>   | Fréquent        | Peu fréquent  |
|   | Infection des voies urinaires <sup>6</sup>  | Fréquent        | Fréquent      |
|   | Sepsis <sup>7</sup>   | Fréquent        | Fréquent*     |
|   | Infections à Candida <sup>8</sup>   | Fréquent        | Très rare**   |
|   | Pneumonie à <i>Pneumocystis jirovecii</i>   | Peu fréquent    | Peu fréquent  |
| <b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)</b> | Poussée tumorale <sup>9</sup>   | Fréquent        | Très rare**   |
| <b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>                  | Thrombopénie  | Très fréquent   | Très fréquent |
|   | Neutropénie   | Très fréquent   | Très fréquent |
|   | Anémie  | Très fréquent   | Très fréquent |
|   | Lymphopénie   | Très fréquent   | Très fréquent |
|   | Neutropénie fébrile   | Fréquent        | Fréquent      |
| <b>Affections du système immunitaire</b>                                    | Syndrome de relargage des cytokines <sup>10</sup>                                     | Très fréquent   | Fréquent      |
| <b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>                           | Hypokaliémie  | Très fréquent   | Fréquent      |
|   | Hyponatrémie  | Très fréquent   | Peu fréquent  |
|   | Hypomagnésémie  | Fréquent        | Très rare**   |
|   | Hypocalcémie  | Fréquent        | Peu fréquent  |
|   | Hypophosphatémie  | Fréquent        | Fréquent      |
|   | Syndrome de lyse tumorale   | Fréquent        | Fréquent      |
| <b>Affections du système nerveux</b>  | Neuropathie périphérique <sup>11</sup>  | Très fréquent   | Fréquent      |
|   | Syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires <sup>12</sup> | Fréquent        | Peu fréquent  |
|   | Céphalée  | Fréquent        | Très rare**   |
|   | Tremblements  | Peu fréquent    | Très rare**   |
| <b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>               | Pneumopathie inflammatoire  | Fréquent        | Très rare*,** |
| <b>Affections gastro-intestinales</b>                                       | Nausées   | Très fréquent   | Peu fréquent  |
|   | Diarrhée  | Très fréquent   | Fréquent      |

|  |   |               |              |
|--|---|---------------|--------------|
|  | Vomissements                                | Très fréquent | Peu fréquent |
|  | Douleur abdominale <sup>13</sup>            | Très fréquent | Fréquent     |
|  | Constipation                                | Très fréquent | Très rare**  |
|  | Colite <sup>14</sup>                        | Fréquent      | Fréquent     |
|  | Pancréatite <sup>15</sup>                   | Fréquent      | Fréquent     |
| <b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>           | Rash <sup>16</sup>                          | Très fréquent | Peu fréquent |
| <b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>  | Douleurs musculosquelettiques <sup>17</sup> | Très fréquent | Fréquent     |
| <b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b> | Fièvre                                      | Très fréquent | Peu fréquent |
| <b>Investigations</b>  | Aspartate aminotransférase augmentée        | Très fréquent | Fréquent     |
|  | Alanine aminotransférase augmentée          | Très fréquent | Fréquent     |
|  | Phosphatases alcalines sanguines augmentées | Très fréquent | Peu fréquent |
|  | Gamma-glutamyltransférase augmentée         | Très fréquent | Fréquent     |
|  | Lactate déshydrogénase sanguine augmentée   | Très fréquent | Très rare**  |
|  | Bilirubine sanguine augmentée <sup>18</sup> | Fréquent      | Très rare**  |
|  | Enzymes hépatiques augmentées               | Peu fréquent  | Très rare**  |

\* Des réactions de Grade 5 ont été rapportées. Voir *Description d'effets indésirables sélectionnés*.

\*\* Aucun événement de Grade 3-4 n'a été rapporté.

1 Inclut : COVID-19, pneumonie liée à la COVID-19 et test SARS-CoV-2 positif.

2 Inclut : infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies respiratoires inférieures, infection des voies respiratoires et infection bactérienne des voies respiratoires.

3 Inclut : pneumonie, pneumonie bactérienne et pneumonie à pneumocoque.

4 Infection nouvelle ou réactivation. Inclut : infection à cytomégalovirus, test cytomégalovirus positif, réactivation d'une infection à cytomégalovirus et virémie à cytomégalovirus.

5 Infection nouvelle ou réactivation. Inclut : zona et infection herpétique.

6 Inclut : infection des voies urinaires et sepsis urinaire.

7 Inclut : sepsis, sepsis streptococcique, choc septique et sepsis à entérocoque.

8 Inclut : candidose buccale et infection à Candida.

9 Inclut : poussée tumorale et douleur liée à la masse tumorale.

10 Basé sur la classification de consensus de l'ASTCT (American Society for Transplantation and Cellular Therapy) (Lee 2019).

11 Inclut : neuropathie périphérique, neuropathie périphérique sensitive, dysesthésie, paresthésie, hypoesthésie, neuropathie motrice périphérique et polyneuropathie.

12 Inclut : état confusionnel, délire et ICANS.

13 Inclut : douleur abdominale, gêne abdominale, douleur abdominale haute, douleur abdominale basse et douleur gastro-intestinale.

14 Inclut : colite, colite ischémique et entérocolite.

15 Inclut : pancréatite et pancréatite aiguë.

16 Inclut : rash, rash prurigineux, rash maculo-papuleux, érythème, prurit, rash érythémateux, urticaire et érythème polymorphe.

17 Inclut : arthralgie, douleurs musculosquelettiques, dorsalgie, douleur osseuse, myalgie, cervicalgie, extrémités douloureuses, douleurs musculosquelettiques du thorax et douleur thoracique non cardiaque.

18 Inclut : bilirubine sanguine augmentée et hyperbilirubinémie.

#### Description d'effets indésirables sélectionnés

Les descriptions ci-dessous reflètent les informations relatives aux effets indésirables significatifs observés avec Columvi en monothérapie et/ou en association. Les détails concernant les effets indésirables significatifs observés avec Columvi administré en association sont présentés séparément si des différences cliniquement pertinentes ont été constatées par rapport à Columvi en monothérapie.

#### *Syndrome de relargage des cytokines*

##### Columvi en monothérapie

Un SRC de tout grade (selon les critères de l'ASTCT) est survenu chez 67,6% des patients ayant reçu Columvi en monothérapie, un SRC de Grade 1 ayant été rapporté chez 50,3 % des patients, un SRC de Grade 2 chez 13,1 % des patients, un SRC de Grade 3 chez 2,8 % des patients et un SRC de Grade 4 chez 1,4 % des patients. Un SRC est survenu plus d'une fois chez 32,4 % (47/145) des patients ; 36/47 patients ont présenté plusieurs événements de SRC de Grade 1 uniquement. Aucun cas de SRC d'issue fatale n'a été observé. Le SRC a été résolu chez tous les patients excepté un. Un patient a arrêté le traitement en raison d'un SRC.

Chez les patients présentant un SRC, les manifestations les plus fréquentes étaient : fièvre (99,0 %), tachycardie (25,5 %), hypotension artérielle (23,5 %), frissons (14,3 %) et hypoxie (12,2 %). Les événements de Grade 3 ou plus associés au SRC étaient : hypotension artérielle (3,1 %), hypoxie (3,1 %), fièvre (2,0 %) et tachycardie (2,0 %).

Un SRC de tout grade est survenu chez 54,5 % des patients après la première dose de 2,5 mg de Columvi au Jour 8 du Cycle 1, avec un délai médian d'apparition (à partir du début de la perfusion) de 12,6 heures (intervalle : 5,2 à 50,8 heures) et une durée médiane de 31,8 heures (intervalle : 0,5 à 316,7 heures) ; chez 33,3 % des patients après la dose de 10 mg au Jour 15 du Cycle 1, avec un délai médian d'apparition de 26,8 heures (intervalle : 6,7 à 125,0 heures) et une durée médiane de 16,5 heures (intervalle : 0,3 à 109,2 heures) ; et chez 26,8 % des patients après la dose de 30 mg au Cycle 2, avec un délai médian d'apparition de 28,2 heures (intervalle : 15,0 à 44,2 heures) et une durée médiane de 18,9 heures (intervalle : 1,0 à 180,5 heures). Un SRC a été rapporté chez 0,9 % des patients au Cycle 3 et chez 2 % des patients au-delà du Cycle 3.

Un SRC de Grade  $\geq 2$  est survenu chez 12,4 % des patients après la première dose de Columvi (2,5 mg), avec un délai médian d'apparition de 9,7 heures (intervalle : 5,2 à 19,1 heures) et une durée médiane de 50,4 heures (intervalle : 6,5 à 316,7 heures). Après la dose de 10 mg de Columvi au Jour 15 du Cycle 1, l'incidence des SRC de Grade  $\geq 2$  a diminué à 5,2 % des patients, avec un délai médian d'apparition de 26,2 heures (intervalle : 6,7 à 144,2 heures) et une durée médiane de 30,9 heures (intervalle : 3,7 à 227,2 heures). Un SRC de Grade  $\geq 2$  après l'administration de Columvi à la dose de 30 mg au Jour 1 du Cycle 2 est survenu chez un patient (0,8 %), avec un délai d'apparition de 15,0 heures et une durée de 44,8 heures. Aucun SRC de Grade  $\geq 2$  n'a été rapporté au-delà du Cycle 2.

Chez 145 patients, 7 patients (4,8 %) ont présenté des tests de la fonction hépatique élevés (ASAT et ALAT  $> 3 \times$  LSN et/ou bilirubine totale  $> 2 \times$  LSN) rapportés de manière concomitante avec un SRC (n = 6) ou avec une progression de la maladie (n = 1).

Parmi les 25 patients ayant présenté un SRC de Grade  $\geq 2$  après l'administration de Columvi, 22 (88,0 %) ont reçu du tocilizumab, 15 (60,0 %) ont reçu des corticoïdes et 14 (56,0 %) ont reçu à la fois du tocilizumab et des corticoïdes. Dix patients (40,0 %) ont reçu de l'oxygène. L'ensemble des 6 patients (24,0 %) avec un SRC de Grade 3 ou 4 ont reçu un seul vasopresseur.

Des hospitalisations en raison de la survenue d'un SRC après l'administration de Columvi ont eu lieu chez 22,1 % des patients et la durée médiane de l'hospitalisation rapportée était de 4 jours (intervalle : 2 à 15 jours).

#### *Columvi en association avec la gemcitabine et l'oxaliplatine*

Un SRC de tout grade (selon les critères de l'ASTCT) est survenu chez 44,2 % des patients ayant reçu Columvi en association avec la gemcitabine et l'oxaliplatine, un SRC de Grade 1 ayant été rapporté chez 31,4 % des patients, un SRC de Grade 2 chez 10,5 % des patients et un SRC de Grade 3 chez 2,3 % des patients. Un SRC est survenu plus d'une fois chez 21,5 % (37/172) des patients ; 30/37 patients ont présenté plusieurs événements de SRC de Grade 1 uniquement. Aucun cas de SRC de Grade 4 ou d'issue fatale n'a été observé. Le SRC a été résolu chez tous les patients excepté un. Un patient a arrêté le traitement en raison d'un SRC.

Chez les patients présentant un SRC, les manifestations les plus fréquentes étaient : fièvre (98,7 %), hypotension (22,4 %), frissons (17,1 %) et hypoxie (14,5 %). Les événements de Grade 3 ou plus associés au SRC étaient : hypotension (6,6 %), hypoxie (5,3 %), fièvre (3,9 %), frissons (1,3 %) et diarrhée (1,3 %).

Un SRC de tout grade est survenu chez 34,9 % des patients après la première dose de 2,5 mg de Columvi au Jour 8 du Cycle 1, avec un délai médian d'apparition (à partir du début de la perfusion) de 12,6 heures (intervalle : 4,4 à 54,7 heures) et une durée médiane de 19,8 heures (intervalle : 2,0 à 168,0 heures) ; chez 14,4 % des patients après la dose de 10 mg au Jour 15 du Cycle 1, avec un délai médian d'apparition de 22,8 heures (intervalle : 7,4 à 81,2 heures) et une durée médiane de 10,6 heures (intervalle : 1,0 à 248,5 heures) ; et chez 9,3 % des patients après la dose de 30 mg au Cycle 2, avec un délai médian d'apparition de 23,5 heures (intervalle : 14,7 à 33,4 heures) et une durée médiane de 18,4 heures (intervalle : 8,3 à 137,0 heures). Un SRC a été rapporté chez 6,7 % des patients au Cycle 3 et chez 11,0 % des patients au-delà du Cycle 3.

Un SRC de Grade  $\geq 2$  est survenu chez 10,5 % des patients après la première dose de Columvi (2,5 mg), avec un délai médian d'apparition de 12,0 heures (intervalle : 4,4 à 30,5 heures) et une durée médiane de 42,3 heures (intervalle : 3,5 à 143,7 heures). La majorité (14/18) des patients ayant présenté un SRC de Grade  $\geq 2$  ont présenté un SRC dans les 8 heures suivant le début de la première dose de Columvi (2,5 mg) ou ont présenté une fièvre plus de 1,5 heures avant la survenue d'autres symptômes de SRC de Grade  $\geq 2$ . Après la dose de 10 mg de Columvi au Jour 15 du Cycle 1, l'incidence des SRC de Grade  $\geq 2$  a diminué à 1,8 % des patients, avec un délai médian d'apparition de 22,3 heures (intervalle : 7,4 à 22,8 heures) et une durée médiane de 37,0 heures (intervalle : 34,8 à 248,5 heures). Aucun événement de SRC de Grade  $\geq 2$  n'a été observé après l'administration de Columvi à la dose de 30 mg au Jour 1 du Cycle 2. Trois patients (2,0 %) ont présenté un SRC de Grade  $\geq 2$  au-delà du Cycle 2 (tous les événements étaient de Grade 2).

Sur les 172 patients, 2 patients (1,2 %) ont présenté des tests de la fonction hépatique élevés (ASAT et ALAT  $> 3 \times$  LSN) rapportés de manière concomitante avec un SRC.

Sur les 76 patients ayant présenté un SRC de tout grade, 28 patients (36,8 %) ont été traités par le tocilizumab, 39 patients (51,3 %) ont été traités par des corticoïdes et 18 patients (23,7 %) ont reçu à la fois du tocilizumab et des corticoïdes.

Parmi les 22 patients ayant présenté un SRC de Grade  $\geq 2$  après l'administration de Columvi, 16 (72,7 %) ont reçu du tocilizumab, 15 (68,2 %) ont reçu des corticoïdes et 12 (54,5 %) ont reçu à la fois du tocilizumab et des corticoïdes. Onze patients (50,0 %) ont reçu de l'oxygène. L'ensemble des 4 patients (18,2 %) avec un SRC de Grade 3 ont reçu un seul vasopresseur.

Des hospitalisations en raison de la survenue d'un SRC après l'administration de Columvi ont eu lieu chez 19,8 % des patients et la durée médiane de l'hospitalisation rapportée était de 5 jours (intervalle : 2 à 85 jours).

#### *Syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires*

Des cas d'ICANS, y compris de grade 3 et au-delà, ont été signalés lors d'essais cliniques et depuis la commercialisation. Les manifestations cliniques les plus fréquentes de l'ICANS étaient les suivantes : confusion, diminution du niveau de conscience, désorientation, crises convulsives, aphasie et dysgraphie. Sur la base des données disponibles, l'apparition d'une toxicité neurologique était concomitante à la survenue d'un SRC dans la plupart des cas.

Le délai d'apparition observé de la majorité des ICANS était de 1 à 7 jours, avec une médiane de 2 jours après la dose la plus récente. Seuls quelques événements ont été signalés plus d'un mois après le début du traitement par Columvi.

#### *Infections graves*

Des infections graves ont été rapportées chez 15,9 % des patients ayant reçu Columvi en monothérapie. Les infections graves les plus fréquentes rapportées chez  $\geq 2$  % des patients étaient les suivantes : sepsis (4,1 %), COVID-19 (3,4 %) et pneumonie COVID-19 (2,8 %). Des décès liés à une infection ont été rapportés chez 4,8 % des patients (dus à : sepsis, pneumonie COVID-19 et COVID-19). Quatre patients (2,8 %) ont présenté des

infections graves de manière simultanée avec une neutropénie de Grade 3 ou 4.

Des infections graves ont été rapportées chez 22,7 % des patients ayant reçu Columvi en association avec la gemcitabine et l'oxaliplatine. Les infections graves les plus fréquentes rapportées chez  $\geq 2$  % des patients étaient les suivantes : pneumonie (5,8 %), COVID-19 (4,7 %) et infections des voies respiratoires inférieures (2,9 %). Des décès liés à une infection ont été rapportés chez 3,5 % des patients (dus à : COVID-19, pneumonie, infection des voies respiratoires et choc septique). Un patient (0,6 %) a présenté une infection grave (pneumonie) de manière simultanée avec une neutropénie de Grade 3.

#### *Pneumopathie inflammatoire*

Des événements de type pneumopathie inflammatoire (à l'exception des pneumonies d'étiologie infectieuse) ont été rapportés chez 2 patients (1,2 %) ayant reçu Columvi en association avec la gemcitabine et l'oxaliplatine, et ont tous deux été d'issue fatale. Le délai médian d'apparition de la pneumopathie inflammatoire à partir de la première dose de Columvi a été de 168 jours (intervalle : 102 à 255 jours).

#### *Colite*

Un cas de colite (Grade 4) a été rapporté chez 1 patient (0,7 %) ayant reçu Columvi en monothérapie, avec un délai d'apparition de 104 jours suivant la première dose de Columvi.

Des événements de type colite (à l'exception d'une étiologie infectieuse) ont été rapportés chez 4 des 172 patients (2,3 %) ayant reçu Columvi en association avec la gemcitabine et l'oxaliplatine. Deux patients (1,2 %) ont présenté des événements de Grade 3. Le délai médian d'apparition de la colite à partir de la première dose de Columvi a été de 154 jours (intervalle : 115 à 187 jours).

#### *Infections opportunistes*

Des cas de CMV ont été rapportés chez 6 patients sur 467 (1,3 %) ayant reçu Columvi en monothérapie, dont 1 patient (0,2 %) ayant présenté une chorioretinite à CMV de Grade 3. Une pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* a été rapportée chez 4 patients sur 467 (0,9 %), dont 3 (0,6 %) ont présenté des événements de Grade 3.

Des cas de CMV ont été rapportés chez 11 patients (6,4 %) ayant reçu Columvi en association avec la gemcitabine et l'oxaliplatine, 1 patient (0,6 %) ayant présenté une virémie à CMV de Grade 3. Une candidose buccale a été rapportée chez 3 patients (1,7 %), tous ayant présenté des événements de Grade 1 à 2. Une pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (Grade 3) a été rapportée chez 1 patient (0,6 %), le même patient présentant une virémie à CMV de Grade 3. Une méningite à *Borrelia* (Grade 2) a été rapportée chez 1 patient (0,6 %).

#### *Neutropénie*

Des cas de neutropénie (incluant une diminution du nombre de neutrophiles) ont été rapportés chez 40% des patients et des cas de neutropénie sévère (Grade 3 ou 4) chez 29% des patients ayant reçu Columvi en monothérapie. Le délai médian d'apparition de la première neutropénie était de 29 jours (intervalle : 1 à 203 jours). Une neutropénie prolongée (durant plus de 30 jours) est survenue chez 11,7 % des patients. La majorité des patients présentant une neutropénie (79,3 %) étaient traités par G-CSF. Une neutropénie fébrile a été rapportée chez 3,4 % des patients.

#### *Poussée tumorale*

Des cas de poussée tumorale ont été rapportés chez 11,7 % des patients ayant reçu Columvi en monothérapie, avec une poussée tumorale de Grade 2 chez 4,8 % des patients et une poussée tumorale de Grade 3 chez 2,8 % des patients. Il a été observé une poussée tumorale impliquant des ganglions lymphatiques de la tête et du cou et se traduisant par une douleur, et une poussée tumorale impliquant des ganglions lymphatiques du thorax avec des symptômes de type essoufflement dus au développement d'un épanchement pleural. La plupart des événements de poussée tumorale (16/17) sont survenus pendant le Cycle 1 et aucun événement de ce type n'a été rapporté au-delà du Cycle 2. Le délai médian d'apparition de la poussée tumorale de tout grade était de 2 jours (intervalle : 1 à 16 jours) et la durée médiane était de 3,5 jours (intervalle : 1 à 35 jours).

Parmi les 11 patients ayant présenté une poussée tumorale de Grade  $\geq 2$ , 2 patients (18,2 %) ont reçu des antalgiques, 6 patients (54,5 %) ont reçu des corticoïdes et des antalgiques incluant des dérivés morphiniques, 1 patient (9,1 %) a reçu des corticoïdes et des antiémétiques et 2 patients (18,2 %) n'ont pas nécessité de traitement. Tous les événements de poussée tumorale ont été résolus, sauf chez un patient ayant présenté un événement de Grade  $\geq 2$ . Aucun patient n'a arrêté le traitement en raison d'une poussée tumorale.

#### *Syndrome de lyse tumorale*

Un SLT a été rapporté chez 2 patients (1,4 %) ayant reçu Columvi en monothérapie ; il était de Grade 3 dans les deux cas. La durée médiane d'apparition du SLT était de 2 jours et la durée médiane était de 4 jours (intervalle : 3 à 5 jours).

#### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration (voir ci-dessous).

#### **Pour la Belgique**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmmps.be](http://www.afmmps.be)

Division Vigilance:

Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail: [adr@fagg-afmmps.be](mailto:adr@fagg-afmmps.be)

#### **Pour le Luxembourg**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

ou Division de la pharmacie et des médicaments

de la Direction de la santé

Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

## 4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté au cours des essais cliniques. En cas de surdosage, les patients doivent être étroitement surveillés à la recherche de signes ou symptômes évocateurs d'effets indésirables et un traitement symptomatique approprié doit être instauré.

# 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

## 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, autres anticorps monoclonaux et conjugués anticorps-médicament, Code ATC : L01FX28

### Mécanisme d'action

Le gilotamab est un anticorps monoclonal bispécifique se liant de manière bivalente au CD20 exprimé à la surface des cellules B et de manière monovalente au CD3 exprimé à la surface des cellules T. En se liant simultanément au CD20 sur les cellules B et au CD3 sur la cellule T, le gilotamab induit la formation d'une synapse immunologique, entraînant une puissante activation et prolifération des cellules T, la sécrétion de cytokines et le relargage de protéines cytolytiques conduisant à la lyse des cellules B exprimant le CD20.

### Effets pharmacodynamiques

Dans l'étude NP30179, 84 % (84 /100) des patients présentaient déjà une déplétion en cellules B (< 70 cellules/ $\mu$ L) avant le prétraitement par obinutuzumab. La proportion de patients présentant une déplétion en cellules B a augmenté à 100 % (94 /94) après le prétraitement par obinutuzumab avant l'initiation du traitement par Columvi ; et le nombre de cellules B est resté faible pendant le traitement par Columvi.

Pendant le Cycle 1 (schéma d'escalade de dose), des augmentations transitoires des taux plasmatiques d'IL-6 ont été observées 6 heures après la perfusion de Columvi ; ces taux restaient élevés 20 heures après la perfusion et sont revenus au niveau initial avant la perfusion suivante.

Dans l'étude GO41944 (STARGLO), 63,9 % (115/180) des patients présentaient déjà une déplétion en cellules B (< 70 cellules/ $\mu$ L) avant le prétraitement par obinutuzumab. La proportion de patients présentant une déplétion en cellules B a augmenté à 79,4 % (143/180) après le prétraitement par obinutuzumab avant l'initiation du traitement par Columvi ; et le nombre de cellules B est resté faible pendant le traitement par Columvi.

### Électrophysiologie cardiaque

Dans l'étude NP30179, 16/145 patients ayant été exposés à Columvi ont présenté une valeur QTc post-inclusion > 450 ms, dont un cas a été jugé cliniquement significatif par l'investigateur. Aucun patient n'a arrêté le traitement en raison d'un allongement de l'intervalle QTc.

Dans l'étude GO41944 (STARGLO), 16/172 patients ayant été exposés à Columvi ont présenté une valeur QTc post-inclusion > 450 ms. Aucun patient n'a arrêté le traitement en raison d'un allongement de l'intervalle QTc.

### Efficacité et sécurité cliniques

#### *LDGCB réfractaire ou en rechute*

#### *Columvi en monothérapie*

Un essai multicohorte, multicentrique, en ouvert (NP30179) a été conduit pour évaluer Columvi chez des patients présentant un lymphome non hodgkinien à cellules B réfractaire ou en rechute. Dans la cohorte LDGCB monobras en monothérapie (n = 108), les patients atteints d'un LDGCB réfractaire ou en rechute devaient avoir reçu au moins deux précédentes lignes de traitement systémique, incluant un anticorps monoclonal anti-CD20 et un agent de la famille des anthracyclines. Les patients présentant un lymphome folliculaire de Grade 3b et un syndrome de Richter n'étaient pas éligibles. Les patients devaient présenter un LDGCB CD20-positif, mais l'éligibilité au biomarqueur n'était pas exigée pour l'inclusion (voir rubrique 4.4).

Dans cette étude étaient exclus les patients présentant un indice de performance ECOG  $\geq$  2, une cardiopathie significative (comme une maladie cardiaque de Classe III ou IV selon la New York Heart Association, un infarctus du myocarde au cours des 6 derniers mois, une arythmie instable, un angor instable), une pneumopathie significativement active, une altération de la fonction rénale (CLCr < 50 mL/min avec une créatininémie élevée), une maladie auto-immune active nécessitant un traitement immunosuppresseur, une infection active (c'est-à-dire, EBV actif chronique, hépatite C aiguë ou chronique, hépatite B, VIH), une leucoencéphalopathie multifocale progressive, un lymphome du SNC ou une maladie du SNC passé(e) ou actuel(le), des antécédents de syndrome d'activation des macrophages / lymphohistiocytose hémophagocytaire, une précédente greffe allogénique de cellules souches, une précédente greffe d'organe, ou des transaminases hépatiques  $\geq$  3  $\times$  LSN.

Tous les patients ont reçu un prétraitement par obinutuzumab au Jour 1 du Cycle 1. Les patients ont reçu 2,5 mg de Columvi au Jour 8 du Cycle 1, 10 mg de Columvi au Jour 15 du Cycle 1 et 30 mg de Columvi au Jour 1 du Cycle 2, conformément au schéma d'escalade de dose. Les patients ont continué à recevoir 30 mg de Columvi au Jour 1 des Cycles 3 à 12. La durée de chaque cycle était de 21 jours. Les patients ont reçu une médiane de 5 cycles de traitement par Columvi (intervalle : 1 à 13 cycles), 34,7 % d'entre eux ont reçu 8 cycles ou plus et 25,7 % ont reçu 12 cycles de traitement par Columvi.

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion étaient les suivantes : âge médian 66 ans (intervalle : 21 à 90 ans)

avec 53,7 % de patients âgés de 65 ans ou plus et 15,7 % âgés de 75 ans ou plus ; 69,4 % de patients de sexe masculin ; 74,1 % de type caucasien, 5,6 % de type asiatique et 0,9 % de type africain ou afro-américain ; 5,6 % de type Amérique latine; et un indice de performance ECOG de 0 (46,3 %) ou 1 (52,8 %). La plupart des patients (71,3 %) présentaient un LDGCB non spécifié, 7,4 % un LDGCB transformé depuis un lymphome folliculaire, 8,3 % un lymphome à cellules B de haut grade (HGBCL) ou autre histologie transformée depuis un lymphome folliculaire, 7,4% un HGBCL, et 5,6 % un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (PMBCL). Le nombre médian de précédentes lignes de traitement était de 3 (intervalle : 2 à 7), 39,8 % des patients ont reçu 2 précédentes lignes et 60,2 % ont reçu 3 précédentes lignes de traitement ou plus. Tous les patients avaient reçu une précédente chimiothérapie (tous les patients recevaient un traitement alkylant et 98,1 % des patients recevaient un traitement par anthracycline) et tous les patients avaient reçu un précédent traitement par anticorps monoclonal anti-CD20 ; 35,2 % des patients avaient reçu un précédent traitement par CAR-T Cells et 16,7 % des patients avaient reçu une greffe autologue de cellules souches. La plupart des patients (89,8 %) présentaient une maladie réfractaire, 60,2 % des patients une maladie réfractaire primitive et 83,3 % des patients étaient réfractaires à leur dernière ligne de traitement.

Le critère principal d'efficacité était le taux de réponse complète (CR, complete response) évalué par un comité de revue indépendant (IRC), en utilisant les critères de Lugano de 2014. La durée médiane globale de suivi était de 15 mois (intervalle : 0 à 21 mois). Les critères secondaires d'efficacité incluaient le taux de réponse globale (ORR, overall response rate), la durée de réponse (DOR, duration of response), la durée de réponse complète (DOCR, duration of complete response) et le délai avant première réponse complète (TFCR, time to first complete response) évalués par l'IRC.

Les résultats d'efficacité sont résumés dans le Tableau 8.

**Tableau 8. Résumé d'efficacité chez les patients atteints d'un LDGCB réfractaire ou en rechute**

| Critères d'évaluation de l'efficacité        | Columvi<br>N = 108              |
|--|---------------------------------|
| <b>Réponse complète (CR)</b>                 |                                 |
| Patients avec CR, n (%)                      | 38 (35,2)                       |
| IC à 95 %                                    | [26,24, 44,96]                  |
| <b>Taux de réponse globale</b>               |                                 |
| Patients avec CR ou PR, n (%)                | 54 (50,0)                       |
| IC à 95 %                                    | [40,22, 59,78]                  |
| <b>Durée de réponse complète<sup>1</sup></b> |                                 |
| DOCR médiane, mois [IC à 95 %]               | NE [18,4, NE]                   |
| Intervalle, mois                             | 0 <sup>2</sup> -20 <sup>2</sup> |
| DOCR à 12 mois, % [IC à 95 %] <sup>3</sup>   | 74,6 [59,19, 89,93]             |
| <b>Durée de réponse<sup>4</sup></b>          |                                 |
| Durée médiane, mois [IC à 95 %]              | 14,4 [8,6, NE]                  |
| Intervalle, mois                             | 0 <sup>2</sup> -20 <sup>2</sup> |
| <b>Délai avant première réponse complète</b> |                                 |
| TFCR médian, jours [IC à 95 %]               | 42 [41, 47]                     |
| Intervalle, jours                            | 31-308                          |

IC = intervalle de confiance ; NE = non évaluable ; PR, partial response, réponse partielle.

Un test d'hypothèse a été conduit sur le critère principal d'évaluation, le taux de CR évalué par l'IRC.

<sup>1</sup> La DOCR est définie comme l'intervalle entre la date de la première réponse complète et la progression de la maladie ou le décès quelle qu'en soit la cause.

<sup>2</sup> Observations censurées.

<sup>3</sup> Taux sans événements basés sur les estimations de Kaplan-Meier.

<sup>4</sup> La DOR est définie comme l'intervalle entre la date de la première réponse (PR ou CR) et la progression de la maladie ou le décès quelle qu'en soit la cause.

Le suivi médian de la durée de réponse (DOR) était de 12,8 mois (intervalle : 0 à 20 mois).

*Columvi en association avec la gemcitabine et l'oxaliplatine*

L'efficacité de Columvi en association avec la gemcitabine et l'oxaliplatine (Columvi+GemOx) a été évaluée dans l'étude GO41944 (STARGLO), essai clinique en ouvert, multicentrique, randomisé, mené chez 274 patients atteints d'un LDGCB réfractaire ou en rechute non spécifié (LDGCB NOS).

L'étude a inclus des patients atteints d'un LDGCB NOS n'ayant reçu qu'une seule ligne de traitement antérieure et qui n'étaient pas candidats à une autogreffe de cellules souches (ASCT), ou qui avaient reçu  $\geq 2$  traitements antérieurs. Les patients devaient présenter un indice de performance ECOG  $\leq 2$ , une CLCr  $\geq 30$  mL/min, des transaminases hépatiques  $\leq 2,5 \times$  LSN, aucune cardiopathie significative (comme une maladie cardiaque de classe III ou IV selon la classification de la New York Heart Association, un infarctus du myocarde au cours des 3 derniers mois, des arythmies instables ou un angor instable) et aucun lymphome du SNC ou aucune maladie du SNC actuel ou antérieur, aucune maladie auto-immune active nécessitant un traitement immunosuppresseur, aucune infection active (c'est-à-dire, EBV actif chronique, hépatite B active, hépatite C) et aucun antécédent de VIH, de leucoencéphalopathie multifocale progressive, de lymphohistiocytose hémophagocytaire, d'allogreffe de cellules souches ou de greffe d'organe. Les patients présentant un lymphome à cellules B de haut grade (HGBCL), un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (PMBCL) ou un antécédent de maladie indolente transformée en LDGCB ont été exclus.

Les patients n'ayant reçu qu'une seule ligne de traitement antérieure n'étaient pas considérés comme candidats à la greffe s'ils répondaient à au moins l'un des critères suivants : âge  $\geq 70$  ans, indice de performance ECOG de 2, fraction d'éjection ventriculaire gauche  $\leq 40$  %, réponse insuffisante à un traitement de dernier recours, antécédent d'ASCT, CLCr  $\leq 45$  mL/min, autres comorbidités ou critères excluant l'utilisation de la greffe selon les pratiques locales ou l'avis de l'investigateur, ou refus du patient de recevoir une chimiothérapie à haute dose et/ou une greffe.

Les patients ont été randomisés selon un rapport de 2:1 pour recevoir soit Columvi+GemOx (N = 183) soit rituximab en association avec la gemcitabine et l'oxaliplatine (R-GemOx ; N = 91) pendant 8 cycles, suivis de 4 cycles supplémentaires de Columvi en monothérapie pour les patients du bras Columvi+GemOx. La randomisation a été stratifiée en fonction du nombre de lignes antérieures de traitement systémique pour le LDGCB (1 versus  $\geq 2$ ) et du résultat du dernier traitement systémique (en rechute versus réfractaire).

Dans le bras Columvi+GemOx, les patients ont reçu un prétraitement par obinutuzumab au Jour 1 du Cycle 1, suivi de 2,5 mg de Columvi au Jour 8 du Cycle 1, 10 mg de Columvi au Jour 15 du Cycle 1 et 30 mg de Columvi au Jour 1 du Cycle 2, conformément au schéma d'escalade de dose. Les patients ont continué à recevoir 30 mg de Columvi au Jour 1 des Cycles 3 à 12. La gemcitabine (1 000 mg/m<sup>2</sup>) et l'oxaliplatine (100 mg/m<sup>2</sup>) ont été administrées par voie intraveineuse le Jour 2 du Cycle 1, puis le Jour 1 des cycles suivants, jusqu'au Cycle 8. La durée de chaque cycle était de 21 jours dans les deux bras. Les patients ont reçu une médiane de 11 cycles de traitement par Columvi (intervalle : 1 à 13 cycles) ; 64,5 % ont reçu 8 cycles ou plus et 44,8 % ont reçu 12 cycles de traitement par Columvi.

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion étaient les suivantes : âge médian 68 ans (intervalle : 20 à 88 ans) avec 62,8 % de patients âgés de 65 ans ou plus et 23,7 % âgés de 75 ans ou plus ; 57,7 % de patients de sexe masculin ; 42 % de type caucasien, 50 % de type asiatique et 1,1 % de type africain ou afro-américain ; 5,8 % de type Amérique latine ; et un indice de performance ECOG de 0 (43,3 %), 1 (46,6 %) ou 2 (10,1 %). La majorité des patients (62,8 %) avait reçu 1 précédente ligne de traitement systémique ; 37,2 % des patients avaient reçu au moins 2 précédentes lignes de traitement. Tous les patients avaient reçu une précédente chimiothérapie et la plupart (98,5 %) avaient reçu un précédent traitement par anticorps monoclonal anti-CD20 ; 7,7 % des patients avaient reçu un précédent traitement par CAR-T Cells et 4,0 % des patients avaient reçu une autogreffe de cellules souches. La majorité des patients (66,8 %) présentaient une maladie réfractaire, 55,8 % des patients une maladie réfractaire primitive et 60,6 % des patients étaient réfractaires à leur dernière ligne de traitement. Les raisons les plus fréquentes pour lesquelles les patients ont été considérés non éligibles à une greffe incluaient l'âge (42,3 %), le refus du patient de la chimiothérapie à haute-dose et/ou de la greffe (34,7 %) et une réponse insuffisante à un traitement de dernier recours (9,9 %).

Le critère principal d'efficacité était la survie globale (SG). Au moment de l'analyse principale prédéfinie, une amélioration statistiquement significative de la SG a été observée chez les patients randomisés dans le bras Columvi+GemOx par rapport aux patients randomisés dans le bras R-GemOx (HR 0,59, IC à 95 % : 0,40 ; 0,89 ; valeur de p = 0,011). La SG médiane dans le bras R-GemOx était de 9,0 mois (IC à 95 % : 7,3 ; 14,4) et n'a pas été atteinte dans le bras Columvi+GemOx (IC à 95 % : 13,8 ; NE). Des améliorations statistiquement significatives de la survie sans progression (SSP) et du taux de réponse complète (RC), évalués par un comité de revue indépendant (IRC), ont également été observées avec Columvi+GemOx par rapport à R-GemOx. La SSP médiane était de 12,1 mois (IC à 95 % : 6,8 ; 18,3) dans le bras Columvi+GemOx versus 3,3 mois (IC à 95 % : 2,5 ; 5,6) dans le bras R-GemOx (HR 0,37, IC à 95 % : 0,25 ; 0,55 ; valeur de p < 0,001). Le taux de réponse complète était de 50,3 % avec Columvi+GemOx versus 22,0 % avec R-GemOx, soit une différence de 28,3 % (valeur de p < 0,001).

Les résultats en termes de survie globale, de SSP et de RC issus d'une analyse actualisée réalisée après 10,5 mois de suivi supplémentaires continuent de démontrer le bénéfice de l'association Columvi+GemOx par rapport à l'association R-GemOx. Les principaux résultats sont résumés dans le Tableau 9. Les courbes de Kaplan-Meier pour la SG et la SSP de l'analyse actualisée sont présentées respectivement dans la Figure 1 et la Figure 2. L'analyse exploratoire des sous-groupes au moment de l'analyse actualisée a montré un hazard ratio de SG de 1,09 (IC à 95 % : 0,54 ; 2,18) et un hazard ratio de SSP de 0,84 (IC à 95 % : 0,44 ; 1,59) pour les patients inclus en Europe.

**Tableau 9. Efficacité chez les patients atteints d'un LDGCB réfractaire ou en rechute traités par Columvi en association avec la gemcitabine et l'oxaliplatine (ITT)**

| Critères d'évaluation de l'efficacité                | Analyse actualisée<br>(durée médiane d'observation = 20,7 mois) |                       |
|--|---|-----------------------|
|  | Columvi+<br>GemOx<br><br>N = 183                                | R-GemOx<br><br>N = 91 |
| <b>Survie globale</b>                                |   |                       |
| Nombre (%) de décès                                  | 80 (43,7)   | 52 (57,1)             |
| Médiane (IC à 95 %), mois                            | 25,5 (18,3 ; NE)  | 12,9 (7,9 ; 18,5)     |
| HR (IC à 95 %)                                       | 0,62 (0,43 ; 0,88)  |                       |
| <b>Survie sans progression - évaluée par un IRC</b>  |   |                       |
| Nombre (%) de patients avec événements               | 90 (49,2)   | 54 (59,3)             |
| Médiane (IC à 95 %), mois                            | 13,8 (8,7 ; 20,5)   | 3,6 (2,5 ; 7,1)       |
| HR (IC à 95 %)                                       | 0,40 (0,28 ; 0,57)  |                       |
| <b>Taux de réponse complète - évalué par un IRC</b>  |   |                       |
| Répondeurs (%)                                       | 107 (58,5)  | 23 (25,3)             |
| Différence de taux de réponse (IC à 95 %), (%)       | 33,2 (20,9 ; 45,5)  |                       |
| <b>Taux de réponse objective - évalué par un IRC</b> |   |                       |
| Répondeurs (%) (RC, RP)                              | 125 (68,3)  | 37 (40,7)             |
| Différence de taux de réponse (IC à 95 %), (%)       | 27,7 (14,7 ; 40,6)  |                       |

IC = intervalle de confiance ; HR = hazard ratio ; NE = non évaluable.

**Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale dans l'étude GO41944 (STARGLO, analyse actualisée ; ITT)**

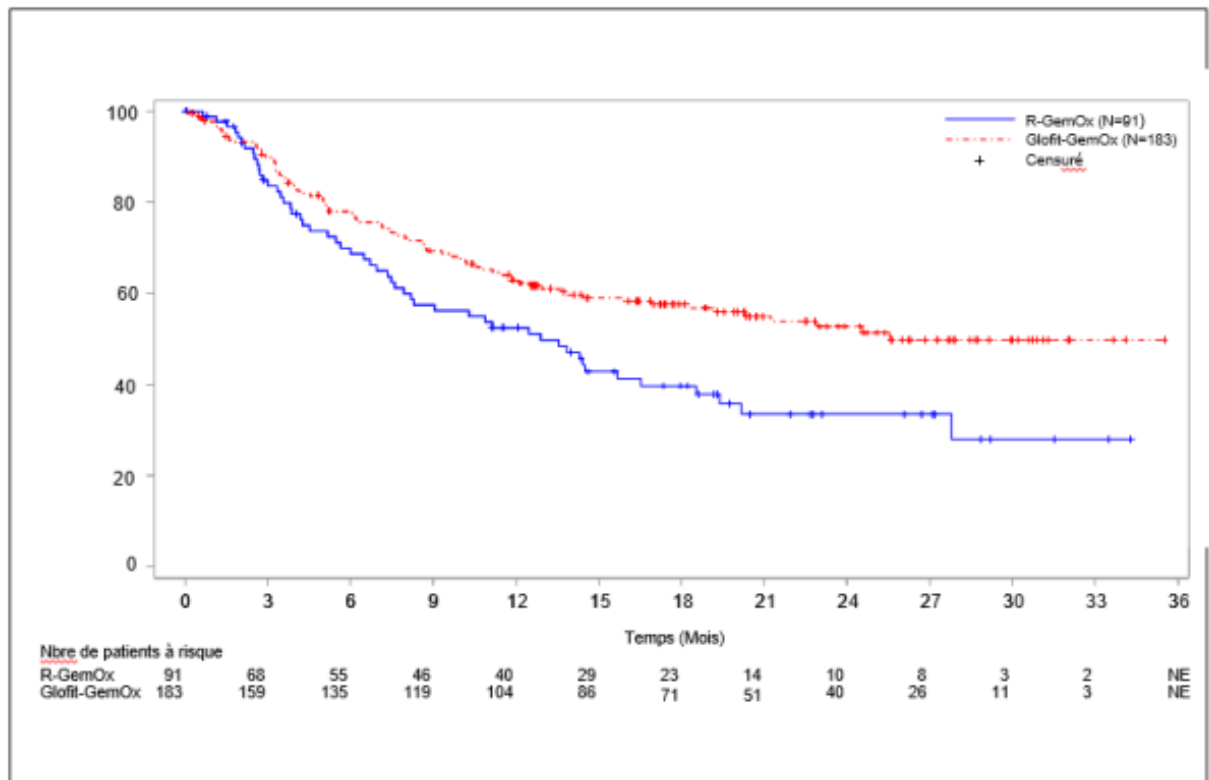
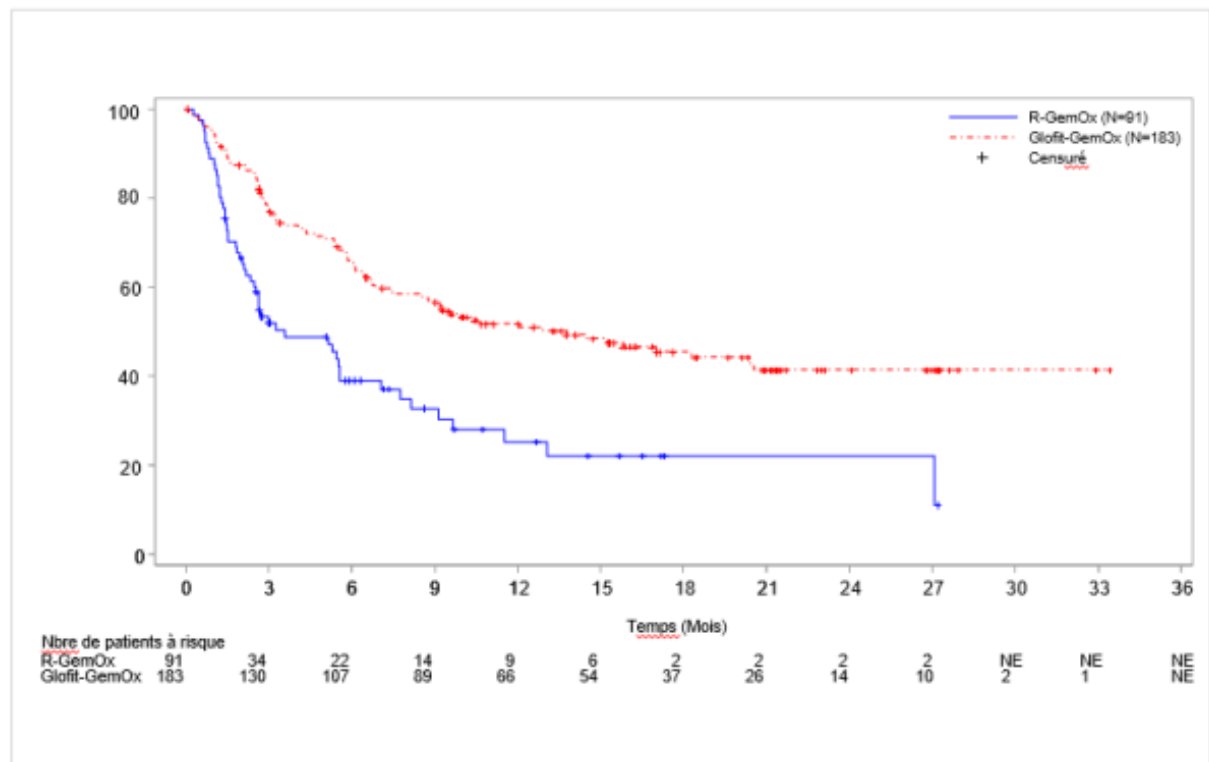


Figure 2. Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression évaluée par un IRC dans l'étude GO41944 (STARGLO, analyse actualisée ; ITT)



#### Immunogénéicité

Dans l'ensemble des études, sur les 608 patients, seulement 4 patients (0,7 %) étaient négatifs pour les anticorps anti-glofitamab à l'inclusion et sont devenus positifs après le traitement. En raison du nombre limité de patients présentant des anticorps dirigés contre le glofitamab, aucune conclusion ne peut être tirée quant à un effet potentiel de l'immunogénéicité sur l'efficacité ou la sécurité.

#### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Columvi dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des néoplasmes à cellules B matures (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les analyses non compartimentales indiquent que la concentration sérique du glofitamab atteint le niveau maximal ( $C_{max}$ ) à la fin de la perfusion et diminue de manière bi-exponentielle. Le glofitamab présente une pharmacocinétique linéaire et proportionnelle à la dose sur l'intervalle de doses étudiées (de 0,005 à 30 mg), indépendante du temps.

### Absorption

Columvi est administré en perfusion intraveineuse. Le pic de concentration du glofitamab ( $C_{max}$ ) était atteint à la fin de la perfusion.

### Distribution

Après administration intraveineuse, le volume central de distribution était de 3,34 L, ce qui est proche du volume sérique total. Le volume périphérique de distribution était de 2,35 L.

### Biotransformation

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

### Élimination

Les données de concentration sérique du glofitamab en fonction du temps sont décrites par un modèle de pharmacocinétique de population à deux compartiments, incluant une clairance indépendante du temps et une clairance variant avec le temps.

La voie de clairance indépendante du temps était estimée à 0,633 L/jour et la voie de clairance variant avec le temps à 0,814 L/jour initialement, suivi d'une décroissance exponentielle avec le temps ( $K_{des} \sim 1,5/\text{jour}$ ). La demi-vie de cette décroissance pour atteindre une clairance indépendante du temps a été estimée à 0,471 jours.

La demi-vie effective dans la phase linéaire (lorsque la clairance variant avec le temps est devenue négligeable) est de 7,92 jours (moyenne géométrique, IC à 95 % : 4,69 ; 11,90) sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population.

### Populations particulières

#### *Population âgée*

Aucune différence d'exposition au glofitamab n'a été notée chez les patients âgés de 65 ans et plus et ceux âgés de moins de 65 ans sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population.

#### *Insuffisance rénale*

L'analyse pharmacocinétique de population du glofitamab a montré que la clairance de la créatinine n'affecte pas la pharmacocinétique du glofitamab. La pharmacocinétique du glofitamab chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée ( $CLCr \geq 30$  et  $< 90$  mL/min) était similaire à celle des patients présentant une fonction rénale normale. Columvi n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère.

#### *Insuffisance hépatique*

Les analyses pharmacocinétiques de population ont montré qu'une insuffisance hépatique légère n'a pas d'incidence sur la pharmacocinétique du glofitamab. La pharmacocinétique du glofitamab chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale  $> LSN$  à  $\leq 1,5 \times LSN$  ou ASAT  $> LSN$ ) était similaire à celle observée chez les patients ayant une fonction hépatique normale. Columvi n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère.

#### *Effets de l'âge, du sexe et du poids corporel*

Il n'a pas été observé de différence cliniquement significative de pharmacocinétique du glofitamab en fonction de l'âge (21 ans à 90 ans), du sexe et du poids corporel (31 kg à 148 kg).

## 5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune étude n'a été conduite pour établir le potentiel cancérigène et le potentiel mutagène du glofitamab.

### Fertilité

Il n'a pas été mené d'étude de fertilité chez l'animal pour évaluer l'effet du glofitamab.

### Toxicité sur la reproduction

Aucune étude de toxicité sur la reproduction et le développement n'a été réalisée chez l'animal pour évaluer l'effet du glofitamab. Compte tenu du faible transfert placentaire des anticorps durant le premier trimestre, du mécanisme d'action du glofitamab (déplétion des cellules B, activation des cellules T dépendant de la cible et relargage de cytokines), des données de sécurité disponibles sur le glofitamab et des données concernant d'autres anticorps anti-CD20, le risque de tératogénéité est faible. Une déplétion prolongée des cellules B peut conduire à une augmentation du risque d'infection opportuniste, pouvant provoquer une perte fœtale. Un SRC transitoire associé à l'administration de Columvi peut également être nocif pour le fœtus (voir rubrique 4.6).

### Toxicité systémique

Dans une étude menée chez des singes cynomolgus, les animaux ayant développé un SRC sévère après une seule dose intraveineuse de glofitamab (0,1 mg/kg) sans prétraitement par obinutuzumab présentaient des érosions du tractus gastro-intestinal et des infiltrats cellulaires inflammatoires dans la rate et les sinusoides du foie, ainsi que de manière sporadique dans certains autres organes. Ces infiltrats cellulaires inflammatoires étaient probablement secondaires à l'activation des cellules immunitaires induite par les cytokines. Le prétraitement par obinutuzumab a permis d'atténuer le relargage de cytokines induit par le glofitamab et les effets indésirables associés par une déplétion des cellules B dans le sang périphérique et les tissus lymphoïdes. Cela a permis d'administrer aux singes cynomolgus des doses de glofitamab au moins 10 fois supérieures (1 mg/kg), ce qui a conduit à une  $C_{max}$  jusqu'à 3,74 fois supérieure à la  $C_{max}$  humaine à la dose recommandée de 30 mg.

Toutes les observations avec le glofitamab étaient considérées comme des effets à médiation pharmacologique et réversibles. Aucune étude de plus de 4 semaines n'a été réalisée, car le glofitamab était hautement immunogène chez les singes cynomolgus et a conduit à une perte d'exposition et une perte d'effet pharmacologique.

Comme tous les patients atteints de LDGCB réfractaire ou en rechute qui vont être traités par Columvi ont déjà été exposés à un traitement anti-CD20, la majorité d'entre eux auront probablement de faibles taux de lymphocytes B circulants en raison des effets résiduels du précédent traitement anti-CD20, avant le traitement par obinutuzumab. Par conséquent, le modèle animal sans traitement préalable par rituximab (ou un autre anti-CD20) peut ne pas refléter pleinement le contexte clinique.

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Histidine  
Chlorhydrate d'histidine monohydraté  
Méthionine  
Saccharose  
Polysorbate 20 (E432)  
Eau pour préparations injectables

### 6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

### 6.3 Durée de conservation

#### Flacon non ouvert

30 mois.

#### Solution diluée pour perfusion intraveineuse

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant un maximum de 72 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C et de 24 heures à 30 °C, suivis d'un temps de perfusion maximal de 8 heures.

D'un point de vue microbiologique, la solution diluée doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les temps et conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, sauf si la dilution a eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

### 6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

### 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

#### Columvi 2,5 mg solution à diluer pour perfusion

2,5 mL de solution à diluer pour perfusion dans un flacon de 6 mL (verre incolore de Type I) avec bouchon (butylcaoutchouc).  
Boîte de 1 flacon.

#### Columvi 10 mg solution à diluer pour perfusion

10 mL de solution à diluer pour perfusion dans un flacon de 15 mL (verre incolore de Type I) avec bouchon (butylcaoutchouc).  
Boîte de 1 flacon.

### 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La solution diluée de Columvi peut être administrée en perfusion intraveineuse à l'aide d'une poche de perfusion (toutes les doses) ou d'une seringue (dose de 2,5 mg uniquement).

#### Instructions pour la dilution

- Columvi ne contient pas de conservateur et est à usage unique.
- Columvi doit être dilué par un professionnel de santé en utilisant une technique aseptique, avant administration intraveineuse.
- Inspecter visuellement le flacon de Columvi pour s'assurer de l'absence de particule ou de coloration avant administration. Columvi est une solution incolore, limpide. Jeter le flacon si la solution est trouble, a changé de couleur ou si elle contient des particules visibles.

#### Préparation de la poche de perfusion intraveineuse

- Prélever le volume approprié de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) ou de solution injectable de chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45%), comme décrit dans le Tableau 10, de la poche de perfusion à l'aide d'une aiguille et seringue stériles, et l'éliminer.
- Prélever le volume requis de solution à diluer Columvi pour la dose prévue du flacon en utilisant une aiguille et une seringue stériles, et diluer dans la poche de perfusion (voir Tableau 10). Jeter tout le reliquat inutilisé restant dans le flacon.
- La concentration finale du glofitamab après dilution doit être comprise entre 0,1 mg/mL et 0,6 mg/mL.
- Retourner délicatement la poche de perfusion pour mélanger la solution, afin d'éviter la formation excessive de mousse. Ne pas agiter.
- Inspecter la poche de perfusion pour s'assurer de l'absence de particules et la jeter si des particules sont présentes.
- Avant le début de la perfusion intraveineuse, le contenu de la poche de perfusion doit être à température ambiante (25 °C).

**Tableau 10. Dilution de Columvi pour poche de perfusion intraveineuse**

| Dose de Columvi à administrer | Volume de la poche de perfusion | Volume de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) ou à 4,5 mg/mL (0,45%) à prélever et éliminer | Volume de solution à diluer Columvi à ajouter |
|-------------------------------|---------------------------------|--|---|
| 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   |

*Préparation de la seringue de perfusion intraveineuse (dose de 2,5 mg uniquement)*

Utiliser une méthode avec deux seringues et un connecteur pour préparer la dose. Le volume final de la solution diluée est de 25 mL.

- Prélever 22,5 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou de solution injectable de chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45 %) de la poche de perfusion à l'aide d'une seringue de taille appropriée (par exemple 30 mL).
- Prélever 2,5 mL de solution à diluer Columvi du flacon en utilisant une aiguille stérile dans une seconde seringue. Éliminer toute quantité inutilisée restant dans le flacon.
- Fixer un connecteur aux deux seringues et transférer la solution à diluer de Columvi dans la seringue contenant la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou la solution injectable de chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45 %). La concentration finale du glofitamab après dilution doit être de 0,1 mg/mL.
- Déconnecter les seringues. Aspirer un volume d'air dans la seringue contenant la solution diluée de Columvi et la fermer.
- Retourner délicatement la seringue pour mélanger la solution afin d'éviter la formation excessive de mousse. Ne pas agiter.
- Éliminer les bulles d'air de la seringue avant l'administration.

Administration

Administrer uniquement en perfusion intraveineuse.

Ne pas administrer en injection rapide ou en bolus intraveineux.

Administrer en perfusion intraveineuse par une ligne de perfusion dédiée en utilisant une pompe à perfusion ou un pousse-seringue, pendant un maximum de 8 heures.

Lorsque la poche ou la seringue de perfusion de Columvi est vide, s'assurer que la dose complète de Columvi est administrée, en rinçant la ligne de perfusion à l'aide d'une poche ou d'une seringue de perfusion contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou une solution injectable de chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45 %). Continuer la perfusion à la même vitesse, conformément au Tableau 2.

Incompatibilités

Seule une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) ou 4,5 mg/mL (0,45%) doit être utilisée pour diluer Columvi, car les autres solvants n'ont pas été testés.

Lorsqu'il est dilué dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%), Columvi est compatible avec les poches de perfusion intraveineuse constituées de chlorure de polyvinyle (PVC), polyéthylène (PE), polypropylène (PP) ou polyoléfine. Lorsqu'il est dilué dans une solution injectable de chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45%), Columvi est compatible avec les poches de perfusion intraveineuse constituées de PVC. Après dilution avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou 4,5 mg/mL (0,45 %), Columvi est compatible avec les seringues en PP.

Aucune incompatibilité n'a été observée avec les ensembles de perfusion dont les surfaces en contact avec le produit sont en polyuréthane (PUR), PVC, PE, polybutadiène (PBD), polyétheruréthane (PEU), polycarbonate (PC), silicone, polytétrafluoroéthylène (PTFE) ou acrylonitrile butadiène styrène (ABS), et les membranes de filtres en ligne constituées de polyéthersulfone (PES) ou de polysulfone. L'utilisation de filtres à membrane en ligne est facultative.

Élimination

Le flacon de Columvi est à usage unique.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

## 8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/23/1742/001  
EU/1/23/1742/002

## 9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 7 juillet 2023  
Date du dernier renouvellement : 8 mai 2025

## 10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

24 juillet 2025

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments  
<https://www.ema.europa.eu>.