

**27.12.2024.**

**COLUMVI (glofitamab) – Novi važan identificirani rizik od neurološke toksičnosti, uključujući sindrom neurotoksičnosti povezane sa imunološkim efektorskim ćelijama (engl. *Immune Effector Cell Associated Neurotoxicity - ICANS*), sa odgovarajućim mjerama za minimiziranje rizika**

Poštovani,

U skladu sa komunikacijom globalnog Roche tima za kvalitet, te u saradnji sa Agencijom za lijekove i medicinska sredstva BiH, Evropskom agencijom za lijekove (EMA), kompanija Roche d.o.o. – Roche Ltd. Sarajevo (F. Hoffmann-La Roche Ltd), kao nosilac dozvole, želi da Vas obavijesti o vanrednim, sigurnosnim informacijama koje se odnose na registrovani/ odobreni Roche lijek COLUMVI (glofitamab).

### **Sažetak**

Neurološka toksičnost, uključujući sindrom neurotoksičnosti povezane sa imunološkim efektorskim ćelijama (ICANS) je novi važan identificirani rizik za lijek COLUMVI (glofitamab), sa odgovarajućim mjerama za minimiziranje rizika, onako kako se navodi dalje u tekstu.

COLUMVI (glofitamab) je potpuno humanizirano bispecifično antitijelo, imunoglobulin G1 (IgG1), pune dužine, koje vrši aktivaciju T-ćelija, a koje je indicirano za liječenje odraslih pacijenata sa relapsnim ili refraktornim difuznim B-krupnoćelijskim limfomom (engl. *diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL*), nakon dvije ili više linija sistemske terapije. COLUMVI se mora primjenjivati u vidu intravenske infuzije, u skladu sa rasporedom postepenog povećavanja doze, koji naposljetku dovodi do primjene preporučene doze od 30 mg, nakon dovršetka preterapije obinutuzumabom na dan 1 ciklusa 1. Svaki ciklus traje 21 dan.

Zabilježeni su neželjeni događaji, koji su konzistentni sa sindromom neurotoksičnosti povezane sa imunološkim efektorskim ćelijama (Lee, 2019), nakon primjene lijeka COLUMVI, u rasponu od 0,4% u periodu nakon što je lijek dobio dozvolu za stavljanje u promet, do 8,1% u svim kliničkim ispitivanjima. Na temelju pregleda dostupnih podataka, u vezi sa učinkom skupine lijekova (engl. *class effect*) iz iste klase lijekova, postojeći dokazi su dostatni da se potvrdi postojanje uzročno-posljedične veze između liječenja glofitamabom i sindroma neurotoksičnosti povezane sa imunološkim efektorskim ćelijama i sa njim povezanih događaja. Kada se uzmu u obzir učinak skupine lijekova i informacije koje se koriste u označavanju lijeka za druga bispecifična antitijela/ćelijske terapije, neurološka toksičnost, uključujući sindrom neurotoksičnosti povezane sa imunološkim efektorskim ćelijama, se smatra odgovarajućim opisom ovog važnog novog identificiranog rizika.

Budući da su podaci iz kliničke studije NP30179 korišteni za podnošenje incijalnog zahtjeva za dobijanje dozvole za stavljanje lijeka u promet, kompanija Roche daje sljedeće smjernice i informacije u vezi sa ovim rizikom, te će ažurirati i informacije za propisivanje lijeka u skladu s tim, za pacijente koji su primili najmanje jednu dozu lijeka COLUMVI (n = 145):

- Neurološka toksičnost, uključujući sindrom neurotoksičnosti povezane sa imunološkim efektorskim ćelijama, je zabilježena kod pacijenata koji su primili lijek COLUMVI, uključujući ozbiljne i fatalne reakcije.
- Sveukupna učestalost slučajeva neurološke toksičnosti (uključujući ICANS) je bila 40%, a najčešće prijavljivani neželjeni događaji su bili glavobolja (10,3%), omaglica (5,5%) i anksioznost (4,1%). Osim toga, kod 2,1% pacijenata su se pojavile neželjene neurološke reakcije na lijek stepena 3 ili više, a uključivale su pospanost, delirij i mijelitis.
- Događaji koji se odnose na sindrom neurotoksičnosti povezane sa imunološkim efektorskim ćelijama su se pojavili kod 6,9% pacijenata liječenih lijekom COLUMVI; većina je bila stepena 1. Prijavljen je jedan slučaj delirija stepena 5.

- Sindrom neurotoksičnosti povezane sa imunološkim efektorskim ćelijama se može manifestirati kao pospanost, napadaj, kognitivni poremećaj, stanje konfuzije, delirij, dezorijentiranost i disfonija. Većina slučajeva sindroma neurotoksičnosti povezane sa imunološkim efektorskim ćelijama se pojavila tokom ciklusa 1 liječenja lijekom COLUMVI, međutim, neki od neželjenih događaja su se pojavili i tokom kasnijih ciklusa liječenja.
- Sve pacijente je potrebno pratiti, kako bi se uočili mogući znakovi neurološke toksičnosti, uključujući sindrom neurotoksičnosti povezane sa imunološkim efektorskim ćelijama, nakon primjene lijeka COLUMVI.
- Čim se pojave znakovi ili simptomi sindroma neurotoksičnosti povezane sa imunološkim efektorskim ćelijama, moguće je da će biti neophodni liječenje kortikosteroidima, antikonvulzivima koji nemaju sedirajuće dejstvo, kao i konsultacije sa neurologom.
- Informacije za propisivanje lijeka će također biti ažurirane, kako bi uključile sljedeće informacije:
  - Preporuke za privremeni i trajni prekid liječenja lijekom COLUMVI u slučaju pojave neurološke toksičnosti, uključujući sindrom neurotoksičnosti povezane sa imunološkim efektorskim ćelijama.
  - Biće obezbijedene ažurirane smjernice o sposobnosti upravljanja motornim vozilima (pacijentima kod kojih se pojave znakovi neurološke toksičnosti, uključujući sindrom neurotoksičnosti povezane sa imunološkim efektorskim ćelijama, je potrebno savjetovati da ne voze i da ne upravljaju mašinama, sve dok se simptomi ne povuku).
  - Sindrom neurotoksičnosti povezane sa imunološkim efektorskim ćelijama i njegova učestalost će biti uključeni u tabelu sa neželjenim reakcijama na lijek, zajedno sa ostalim postojećim stanjima koja podrazumijevaju neurološku toksičnost.
  - Vrijeme do pojave simptoma, trajanje i učestalost sindroma neurotoksičnosti povezane sa imunološkim efektorskim ćelijama koji se pojavio istovremeno sa sindromom otpuštanja citokina.

Kompanija Roche daje sljedeće smjernice u vezi sa rizikom u Kartici za pacijenta, za lijek COLUMVI, te će ista biti ažurirana na odgovarajući način:

- Sve nove pacijente i osobe koje se brinu o tim pacijentima je potrebno obavijestiti o riziku od neurološke toksičnosti, uključujući sindrom neurotoksičnosti povezane sa imunološkim efektorskim ćelijama, te ih se mora uputiti da odmah potraže medicinsku pomoć ukoliko se pojave znakovi i simptomi neurološke toksičnosti (Kartica za pacijenta će takođe biti ažurirana i u nju će biti uključeni ovi dodatni simptomi).

### ***Poziv na prijavljivanje neželjenih reakcija***

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet je važno. Ono omogućava kontinuirano praćenje odnosa korist/rizik lijeka.

Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na neželjene efekte lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu Agencije za lijekove i medicinska sredstva BiH, ili

- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

Takođe, ovaj lijek je predmet dodatnog praćenja/nadzora ▼

To će omogućiti da se nove bezbjednosne informacije o lijeku pribave u što kraćem vremenu.

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, zaštićeni naziv i broj serije primijenjenog lijeka se mora tačno zabilježiti (ili navesti) u kartonu bolesnika.

Predmetni lijek je dobio dozvolu za stavljanje u promet u Bosni i Hercegovini dana 26.4.2024., te se u ovom momentu ne nalazi na tržištu Bosne i Hercegovine, stoga u proteklom periodu nismo niti mogli zaprimiti niti jednu reklamaciju na proizvod ili opisani neželjeni događaj.

Ipak, za sve eventualne upite kompanija Roche d.o.o. – Roche Ltd. Sarajevo Vam stoji na raspolaganju.

S poštovanjem,

**ROCHE d.o.o. – ROCHE Ltd**

Zmaja od Bosne 7, 71000 Sarajevo  
telefon 033 568 450; faks 033 568 495  
e-mail adresa: [bosnia.info@roche.com](mailto:bosnia.info@roche.com) ili [bosnia.medinfo@roche.com](mailto:bosnia.medinfo@roche.com)



**Dr Ljiljeta Tinjić**  
DIREKTOR



**Dr Sabina Polimac Šuman**  
MENADŽER ZA POSLOVE SIGURNOSTI PACIJENATA



**Mr ph. spec. Srđan Lučić**  
ODGOVORNA OSOBA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET  
I KONTROLU KVALITETA SVAKE UVEZENE SERIJE