

Summarized Information_English

Informations résumées_Français

Samengevatte informatie_Nederlands

Summarized Information_English

Product Name	Columvi 2.5 mg concentrate for solution for infusion Columvi 10 mg concentrate for solution for infusion
Active substance	Glofitamab

Indication and conditions of use	<p>Indication: Medical Need Program (MNP) relating to the use of:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Columvi® (glofitamab) as monotherapy for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), after two or more lines of systemic therapy - Gazyvaro® (obinituzumab) as pre-treatment for the cytokine release syndrome (CRS) - Roactemra® (tocilizumab) in case of CRS management <p>Posology and duration Columvi: Columvi must only be administered under the supervision of a healthcare professional experienced in the diagnosis and treatment of cancer patients and who has access to appropriate medical support to manage severe reactions associated with cytokine release syndrome (CRS).</p> <p>At least 1 dose of tocilizumab for use in the event of CRS must be available prior to Columvi infusion at Cycles 1 and 2. Access to an additional dose of tocilizumab within 8 hours of use of the previous tocilizumab dose must be ensured.</p> <p>Columvi must be administered as an intravenous infusion according to the dose step up schedule leading to the recommended dose of 30 mg (as shown in the table below), after completion of pre-treatment with obinituzumab on Cycle 1 Day 1. Each cycle is 21 days.</p> <p>Table: Columvi monotherapy step-up schedule for patients with relapse or refractory DLBCL</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Treatment cycle, Day</th> <th>Dose of Columvi</th> <th>Duration of infusion</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Cycle 1 (Pre-treatment and step-up dose)</td> <td>Day 1</td> <td colspan="2">Pre-treatment with obinituzumab¹</td> </tr> <tr> <td>Day 8</td> <td>2.5 mg</td> <td rowspan="2">4 hours²</td> </tr> <tr> <td>Day 15</td> <td>10 mg</td> </tr> <tr> <td>Cycle 2</td> <td>Day 1</td> <td>30 mg</td> <td rowspan="2">2 hours³</td> </tr> <tr> <td>Cycle 3 to 12</td> <td>Day 1</td> <td>30 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ Refer to “Pre-treatment with obinituzumab” described above. ² For patients who experience CRS with their previous dose of Columvi, the duration of infusion may be extended up to 8 hours (see section 4.4). ³ At the discretion of the treating physician, if the previous infusion was well tolerated. If the patient experienced CRS with a previous dose, the duration of infusion should be maintained at 4 hours.</p> <p>Patient monitoring</p> <ul style="list-style-type: none"> - All patients must be monitored for signs and symptoms of potential CRS during infusion and for at least 10 hours after completion of the infusion of the first Columvi dose (2.5 mg on Cycle 1 Day 8). - Patients who experienced Grade \geq 2 CRS with their previous infusion should be monitored after completion of the infusion. <p>All patients must be counselled on the risk, signs and symptoms of CRS and advised to contact the healthcare provider immediately should they experience signs and symptoms of CRS.</p> <p>Duration of treatment Treatment with Columvi is recommended for a maximum of 12 cycles or until disease progression or unmanageable toxicity. Each cycle is 21 days.</p>	Treatment cycle, Day		Dose of Columvi	Duration of infusion	Cycle 1 (Pre-treatment and step-up dose)	Day 1	Pre-treatment with obinituzumab ¹		Day 8	2.5 mg	4 hours ²	Day 15	10 mg	Cycle 2	Day 1	30 mg	2 hours ³	Cycle 3 to 12	Day 1	30 mg
Treatment cycle, Day		Dose of Columvi	Duration of infusion																		
Cycle 1 (Pre-treatment and step-up dose)	Day 1	Pre-treatment with obinituzumab ¹																			
	Day 8	2.5 mg	4 hours ²																		
	Day 15	10 mg																			
Cycle 2	Day 1	30 mg	2 hours ³																		
Cycle 3 to 12	Day 1	30 mg																			

Mode of administration

Columvi is for intravenous use only.

Columvi must be diluted by a healthcare professional using aseptic technique, prior to intravenous administration. It must be administered as an intravenous infusion through a dedicated infusion line.

Columvi must not be administered as an intravenous push or bolus.

Posology Gazyvaro (obinituzumab) as pre-treatment CRS (cfr. SmPC Columvi):

All patients in study NP30179 received a single 1 000 mg dose of obinituzumab as pre-treatment on Cycle 1 Day 1 (7 days prior to initiation of Columvi treatment) to lower the circulating and lymphoid B cells.

Obinituzumab was administered as an intravenous infusion at 50 mg/h. The rate of infusion was escalated in 50 mg/h increments every 30 minutes to a maximum of 400 mg/h.

Refer to the obinituzumab prescribing information for complete information on premedication, preparation, administration and management of adverse reactions of obinituzumab.

Posology Roactemra (tocilizumab) in case of CRS treatment (cfr. SmPC Columvi):

CRS should be identified based on the clinical presentation. Patients should be evaluated for other causes of fever, hypoxia, and hypotension, such as infections or sepsis. If CRS is suspected, it should be managed according to the CRS management recommendations based on American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) consensus grading in the table below.

Table: ASTCT CRS grading and CRS management guidance

Grade ¹	CRS management	For next scheduled Columvi infusion
Grade 1 Fever ≥ 38 °C	<p>If CRS occurs during infusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> Interrupt infusion and treat symptoms Restart infusion at slower rate when symptoms resolve If symptoms recur, discontinue current infusion <p>If CRS occurs post-infusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> Treat symptoms <p>If CRS lasts more than 48 h after symptomatic management:</p> <ul style="list-style-type: none"> Consider corticosteroids³ Consider tocilizumab⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> Ensure symptoms are resolved for at least 72 hours prior to next infusion Consider slower infusion rate²
Grade 2 Fever ≥ 38 °C and/or hypotension not requiring vasopressors and/or hypoxia requiring low-flow oxygen by nasal cannula or blow-by	<p>If CRS occurs during infusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> Discontinue current infusion and treat symptoms Administer corticosteroids³ Consider tocilizumab⁴ <p>If CRS occurs post-infusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> Treat symptoms Administer corticosteroids³ Consider tocilizumab⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> Ensure symptoms are resolved for at least 72 hours prior to next infusion Consider slower infusion rate² Monitor patients post-infusion^{5, 6}

For Grade 2: Tocilizumab use

Do not exceed 3 doses of tocilizumab in a period of 6 weeks.

If no prior use of tocilizumab or if 1 dose of tocilizumab was used within the last 6 weeks:

<ul style="list-style-type: none"> • Administer first dose of tocilizumab⁴ • If no improvement within 8 hours, administer second dose of tocilizumab⁴ • After 2 doses of tocilizumab, consider alternative anti-cytokine therapy and/or alternative immunosuppressant therapy <p>If 2 doses of tocilizumab were used within the last 6 weeks:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Administer only one dose of tocilizumab⁴ • If no improvement within 8 hours, consider alternative anti-cytokine therapy and/or alternative immunosuppressant therapy 	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="343 510 647 920"> <p>Grade 3 Fever ≥ 38 °C and/or hypotension requiring a vasopressor (with or without vasopressin) and/or hypoxia requiring high-flow oxygen by nasal cannula, face mask, non-rebreather mask, or Venturi mask</p> </td> <td data-bbox="647 510 1236 920"> <p>If CRS occurs during infusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Discontinue current infusion and treat symptoms • Administer corticosteroids³ • Administer tocilizumab⁴ <p>If CRS occurs post-infusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Treat symptoms • Administer corticosteroids³ • Administer tocilizumab⁴ </td> <td data-bbox="1236 510 1573 920"> <ul style="list-style-type: none"> • Ensure symptoms are resolved for at least 72 hours prior to next infusion • Consider slower infusion rate² • Monitor patients post-infusion^{5, 6} • If Grade ≥ 3 CRS recurs at subsequent infusion, stop infusion immediately and permanently discontinue Columvi </td> </tr> </table>	<p>Grade 3 Fever ≥ 38 °C and/or hypotension requiring a vasopressor (with or without vasopressin) and/or hypoxia requiring high-flow oxygen by nasal cannula, face mask, non-rebreather mask, or Venturi mask</p>	<p>If CRS occurs during infusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Discontinue current infusion and treat symptoms • Administer corticosteroids³ • Administer tocilizumab⁴ <p>If CRS occurs post-infusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Treat symptoms • Administer corticosteroids³ • Administer tocilizumab⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> • Ensure symptoms are resolved for at least 72 hours prior to next infusion • Consider slower infusion rate² • Monitor patients post-infusion^{5, 6} • If Grade ≥ 3 CRS recurs at subsequent infusion, stop infusion immediately and permanently discontinue Columvi
<p>Grade 3 Fever ≥ 38 °C and/or hypotension requiring a vasopressor (with or without vasopressin) and/or hypoxia requiring high-flow oxygen by nasal cannula, face mask, non-rebreather mask, or Venturi mask</p>	<p>If CRS occurs during infusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Discontinue current infusion and treat symptoms • Administer corticosteroids³ • Administer tocilizumab⁴ <p>If CRS occurs post-infusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Treat symptoms • Administer corticosteroids³ • Administer tocilizumab⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> • Ensure symptoms are resolved for at least 72 hours prior to next infusion • Consider slower infusion rate² • Monitor patients post-infusion^{5, 6} • If Grade ≥ 3 CRS recurs at subsequent infusion, stop infusion immediately and permanently discontinue Columvi 		
<table border="1"> <tr> <td data-bbox="343 920 647 1234"> <p>Grade 4 Fever ≥ 38 °C and/or hypotension requiring multiple vasopressors (excluding vasopressin) and/or hypoxia requiring oxygen by positive pressure (e.g., CPAP, BiPAP, intubation, and mechanical ventilation)</p> </td> <td data-bbox="647 920 1573 1234"> <p>If CRS occurs during infusion or post-infusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Permanently discontinue Columvi and treat symptoms • Administer corticosteroids³ • Administer tocilizumab⁴ </td> </tr> </table>	<p>Grade 4 Fever ≥ 38 °C and/or hypotension requiring multiple vasopressors (excluding vasopressin) and/or hypoxia requiring oxygen by positive pressure (e.g., CPAP, BiPAP, intubation, and mechanical ventilation)</p>	<p>If CRS occurs during infusion or post-infusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Permanently discontinue Columvi and treat symptoms • Administer corticosteroids³ • Administer tocilizumab⁴ 		
<p>Grade 4 Fever ≥ 38 °C and/or hypotension requiring multiple vasopressors (excluding vasopressin) and/or hypoxia requiring oxygen by positive pressure (e.g., CPAP, BiPAP, intubation, and mechanical ventilation)</p>	<p>If CRS occurs during infusion or post-infusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Permanently discontinue Columvi and treat symptoms • Administer corticosteroids³ • Administer tocilizumab⁴ 			
<p>For Grade 3 and Grade 4: Tocilizumab use Do not exceed 3 doses of tocilizumab in a period of 6 weeks.</p> <p>If no prior use of tocilizumab or if 1 dose of tocilizumab was used within the last 6 weeks:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Administer first dose of tocilizumab⁴ • If no improvement within 8 hours or rapid progression of CRS, administer second dose of tocilizumab⁴ • After 2 doses of tocilizumab, consider alternative anti-cytokine therapy and/or alternative immunosuppressant therapy <p>If 2 doses of tocilizumab were used within the last 6 weeks:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Administer only one dose of tocilizumab⁴ • If no improvement within 8 hours or rapid progression of CRS, consider alternative anti-cytokine therapy and/or alternative immunosuppressant therapy 				
<p>¹ ASTCT consensus grading criteria (Lee 2019). ² Duration of infusion may be extended up to 8 hours, as appropriate for that cycle (see Table 2). ³ Corticosteroids (e.g., 10 mg intravenous dexamethasone, 100 mg intravenous prednisolone, 1-2 mg/kg intravenous methylprednisolone per day, or equivalent). ⁴ Tocilizumab 8 mg/kg intravenously (not to exceed 800 mg), as administered in Study NP30179. ⁵ In Study NP30179, Grade ≥ 2 CRS following Columvi 10 mg dose at Cycle 1 Day 15 occurred in 5.2% of patients, with a median time to onset of 26.2 hours from the start of infusion (range: 6.7 to 144.2 hours). ⁶ In Study NP30179, Grade ≥ 2 CRS following Columvi 30 mg dose at Cycle 2 Day 1 occurred in one patient (0.8%), with a time to onset of 15.0 hours from the start of infusion.</p>				

<p>Conditions, delays and further rules for participation of patients</p>	<p>Inclusion criteria</p> <p>To be eligible for this MNP for Columvi, the patient should fulfill the criteria listed below:</p> <ul style="list-style-type: none"> - The patient should have been clearly and completely informed by the requesting physician and provided written consent, before the start of the treatment. - Age \geq 18 years - Histologically-confirmed relapsed or refractory of DLBCL - Relapse after or failure to respond at least to two prior lines of systemic therapy - Have not participated in a clinical study with Columvi - Considered to have a positive benefit/risk ratio for treatment with Columvi - Confirmation that the patient is not pregnant (treatment should be permanently discontinued if pregnancy is confirmed).). A negative pregnancy test should be required. The type of test (e.g. serum test, urine test,...) should be as advised by the physician. - Confirmation that the patient is not breastfeeding throughout the protocol period. For patients who are breastfeeding before inclusion in the MNP: Patients are only eligible in case of willingness and possibility to halt breastfeeding during treatment and continuing for at least 2 months after the final dose of Columvi. - Confirmation that appropriate contraception for woman and man is used. Female patients of childbearing potential must use highly effective contraceptive methods as advised by the physician during treatment with Columvi and for at least 2 months following the last dose of Columvi. Examples of contraceptive methods with a failure rate of $<$ 1% per year include bilateral tubal ligation, male sterilization, hormonal contraceptives that inhibit ovulation, hormone-releasing intrauterine devices, and copper intrauterine devices. - The patient is not eligible for a clinical trial running with Columvi or another investigational medicinal product (IMP) in the MNP indication. - The patient is not eligible for treatment or cannot be adequately treated according to clinical guidelines, because of efficacy and/or safety issues, with an alternative pharmaceutical therapy that is commercially available in Belgium AND that is reimbursed for the MNP indication. <p>There are limited data available on patients with CD20-negative DLBCL treated with Columvi and it is possible that patients with CD20-negative DLBCL may have less benefit compared to patients with CD20-positive DLBCL. The potential risks and benefits associated with treatment of patients with CD20-negative DLBCL with Columvi should be considered</p> <p>Columvi and Gazyvaro must not be administered to patients with an active infection and treatment with Columvi should be temporarily withheld in the presence of an active infection until the infection has resolved.</p> <p>Columvi is contra-indicated in patients with hypersensitivity to the active substance, to obinutuzumab, or to any of the excipients listed in section 6.1 of the SmPC of Columvi.</p>
---	--

<p>Duration of the program</p>	<p>The program will start as soon as accepted by health authorities in Belgium. For patients starting Columvi in this program, the treatment with Columvi, Gazyvaro (pre-treatment CRS) and Tocilizumab (CRS management) will be provided free of charge by Roche on an individual patient basis following the criteria stated above until the product will be reimbursed in Belgium in the envisaged indication, or until, in the clinical judgement of the treating physician, the patient is no longer benefiting from continuation of the treatment, whichever is sooner.</p> <p>Patients who are included in the MNP of Columvi at the time of reimbursement in Belgium, will switch to reimbursed Columvi as soon as it is commercially available. This MNP program and the enrolment of new patients in this MNP will stop at the moment in case Columvi does not obtain reimbursement in Belgium for the envisaged indication. Patients already enrolled in the MNP at that time will be offered further treatment according to the MNP protocol but no new patients will enroll the MNP. New findings in regard to the benefit & risk assessment can lead to termination of the program. Roche reserves the right to modify the eligibility criteria or to terminate the program.</p>
<p>Conditions of distribution</p>	<p>Patients will have access to the medicinal product only at the hospital where the prescribing physician is working. The drugs will be delivered to the hospital pharmacy of the requesting physician after approval of initial request or request for resupply.</p> <p>Columvi, Gazyvaro and Roactemra will only be made available after approval by appropriate Roche staff of a request for a particular patient submitted by the treating physician. The initiation and conduct of the treatment with Columvi for a particular patient will fall under the full and only responsibility of the treating physician. After approval of the physician's request, NV Roche SA will send the medication to the hospital pharmacy.</p> <p>In chronological order:</p> <ul style="list-style-type: none"> - After the treating physician has submitted a request in the Roche digital platform or has submitted the applicable completed Roche paper documents (Patient Inclusion Request Form or Patient Prolongation Form). - The Responsible Physician evaluates the submission: <ul style="list-style-type: none"> ● If it is not valid, the physician will be contacted by the Responsible Physician within 48 hours. ● If it is valid, the Responsible Physician gives a positive advice on the admissibility of the patient within 48 hours. Columvi, Gazyvaro and Roactemra will be delivered to the pharmacy of the hospital within 5 working days after the positive advice. - After the pharmacy of the hospital has received the medication, the pharmacist will follow the hospital specific procedures to deliver the medication to the physician. - The physician will administer Columvi and Gazyvaro to the patient in the hospital. Roactemra will be available on site in case CRS treatment is needed.

Responsible of the program	nv Roche sa Dantestraat 75 Rue Dante B- 1070 Brussels Phone: +32 2 525 82 11 Responsible: Dr. Nizar Sebti, medical director nv Roche sa Contact person: Barbara De Smet, medical manager nv Roche sa Email: barbara.de_smet.bd1@roche.com
Modalities for the disposal	All unused medication should be returned to nv Roche sa or destroyed in an appropriate facility as soon as possible after the patient's discontinuation from the MNP. Medication provided for an individual patient request under the MNP should be used for that specific patient only.

Suspected adverse reactions should be reported to Roche, by using the digital platform or Adverse Event form attached. This should be sent by fax/email to Roche Safety Brussels (phone: 02/525 82 99- fax: 02/525.84.66 – brussels.drug_safety@roche.com).

The adverse reactions are listed by MedDRA system organ class and categories of frequency. The following categories of frequency have been used: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1\ 000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$), very rare ($< 1/10\ 000$). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in the order of decreasing seriousness.

Table: Adverse reactions reported in patients with relapsed or refractory DLBCL treated with Columvi monotherapy (cfr. SmPC)

System organ class	Adverse reaction	All grades	Grade 3–4
Infections and infestations	Viral infections ¹	Very common	Common*
	Bacterial infections ²	Common	Common
	Upper respiratory tract infections ³	Common	Very rare**
	Sepsis ⁴	Common	Common*
	Lower respiratory tract infections ⁵	Common	Very rare**
	Pneumonia	Common	Uncommon
	Urinary tract infection ⁶	Common	Uncommon
	Fungal infections ⁷	Common	Very rare**
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Tumour flare	Very common	Common
Blood and lymphatic system disorders	Neutropenia	Very common	Very Common
	Anaemia	Very common	Common
	Thrombocytopenia	Very common	Common
	Lymphopenia	Common	Common
	Febrile neutropenia ⁸	Common	Common
Immune system disorders	Cytokine release syndrome ⁹	Very common	Common
Metabolism and nutrition disorders	Hypophosphataemia	Very common	Common
	Hypomagnesaemia	Very common	Very rare**
	Hypocalcaemia	Very common	Very rare**
	Hypokalaemia	Very common	Uncommon
	Hyponatraemia	Common	Common
	Tumour lysis syndrome	Common	Common
Psychiatric disorders	Confusional state	Common	Very rare**

The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions

	Nervous system disorders	Headache	Very common	Very rare**	
		Somnolence	Common	Uncommon	
		Tremor	Common	Very rare**	
		Myelitis ¹⁰	Uncommon	Uncommon	
	Gastrointestinal disorders	Constipation	Very common	Very rare**	
		Diarrhoea	Very common	Very rare**	
		Nausea	Very common	Very rare**	
		Gastrointestinal haemorrhage ¹¹	Common	Common	
		Vomiting	Common	Very rare**	
	Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash ¹²	Very common	Common	
	General disorders and administration site conditions	Pyrexia	Very common	Very rare**	
	Investigations	Alanine aminotransferase increased	Common	Common	
		Aspartate aminotransferase increased	Common	Common	
		Blood alkaline phosphatase increased	Common	Common	
		Gamma-glutamyltransferase increased	Common	Common	
		Blood bilirubin increased	Common	Uncommon	
		Hepatic enzyme increased	Common	Common	
	<p>* Grade 5 reactions reported. See serious infections in <i>Description of selected adverse reactions</i>.</p> <p>** No Grade 3-4 events were reported.</p> <p>¹ Includes COVID-19, COVID-19 pneumonia, herpes zoster, influenza, and ophthalmic herpes zoster.</p> <p>² Includes vascular device infection, bacterial infection, Campylobacter infection, biliary tract infection bacterial, urinary tract infection bacterial, <i>Clostridium difficile</i> infection, Escherichia infection, and peritonitis.</p> <p>³ Includes upper respiratory tract infection, sinusitis, nasopharyngitis, chronic sinusitis, and rhinitis.</p> <p>⁴ Includes sepsis and septic shock.</p> <p>⁵ Includes lower respiratory tract infection and bronchitis.</p> <p>⁶ Includes urinary tract infection and Escherichia urinary tract infection.</p> <p>⁷ Includes oesophageal candidiasis and oral candidiasis.</p> <p>⁸ Includes febrile neutropenia and neutropenic infection.</p> <p>⁹ Based on ASTCT consensus grading (Lee 2019).</p> <p>¹⁰ Myelitis occurred concurrently with CRS.</p> <p>¹¹ Includes gastrointestinal haemorrhage, large intestinal haemorrhage, and gastric haemorrhage.</p> <p>¹² Includes rash, rash pruritic, rash maculo-papular, dermatitis, dermatitis acneiform, dermatitis exfoliative, erythema, palmar erythema, pruritis, and rash erythematous.</p>				

Informations résumées_Français

Nom du médicament	Columvi 2,5 mg solution à diluer pour perfusion Columvi 10 mg solution à diluer pour perfusion
Nom de la substance active	glofitamab

Indication et conditions d'utilisation

Indication:

Medical Need Program (MNP) concernant l'utilisation de:

- Columvi® (glofitamab) en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique.
- Gazyvaro® (obinituzumab) en prétraitement du syndrome de relargage de cytokines (SRC)
- Roactemra® (tocilizumab) en cas de prise en charge du SRC

Posologie et mode d'administration Columvi:

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).

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 garantie.

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 ci-dessous), une fois que le prétraitement par obinituzumab au Jour 1 du Cycle 1 est terminé. Chaque cycle dure 21 jours.

Tableau: 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 (Prétraitement et escalade de dose)	Jour 1	Prétraitement par obinituzumab ¹	
	Jour 8	2,5 mg	4 heures ²
	Jour 15	10 mg	
Cycle 2	Jour 1	30 mg	
Cycle 3 à 12	Jour 1	30 mg	2 heures ³

¹ Se reporter à « Prétraitement par obinituzumab » ci-dessus.

² Pour les patients présentant un SRC lors des administrations précédentes de Columvi, la durée de la perfusion peut être étendue jusqu'à 8 heures (voir rubrique 4.4).

³ 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.

Surveillance des patients

- Les signes et symptômes d'un potentiel SRC doivent être surveillés chez tous les patients pendant la perfusion 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).
- Les patients ayant présenté un SRC de Grade ≥ 2 lors de leur précédente perfusion doivent faire l'objet d'une surveillance après la fin de la perfusion.

Tous les patients doivent être informés du risque de SRC , des signes et symptômes associés. Il doit leur être conseillé de contacter un professionnel de santé immédiatement en cas d'apparition de signes et symptômes de SRC.

Durée du traitement

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

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.

Posologie de prétraitement par Gazyvaro (obinituzumab) (cfr SmPC Columvi):

Tous les patients de l'étude NP30179 ont reçu une dose unique de 1 000 mg d'obinituzumab 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.

L'obinituzumab 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'obinituzumab pour en savoir plus sur la prémédication, la préparation, l'administration et la prise en charge des effets indésirables de l'obinituzumab.

Posologie de Roactemra (tocilizumab) en case de traitement du SRC (cfr. SmPC Columvi):

Le syndrome de relargage des cytokines doit être identifié en se basant sur le tableau clinique. 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 ci-dessous.

Tableau: Classification et recommandations de prise en charge du SRC selon l'ASTCT

Grade ¹	Prise en charge du SRC	Pour la perfusion suivante prévue de Columvi
Grade 1 Fièvre ≥ 38 °C	Si un SRC se produit pendant la perfusion : <ul style="list-style-type: none"> • Interrompre la perfusion et traiter les symptômes • Après résolution des symptômes, redémarrer la perfusion à une vitesse plus lente • Si les symptômes réapparaissent, arrêter la perfusion en cours Si un SRC se produit après la perfusion : <ul style="list-style-type: none"> • Traiter les symptômes Si le SRC dure plus de 48 heures après la prise en charge des symptômes : <ul style="list-style-type: none"> • Envisager l'administration de corticoïdes³ • Envisager l'administration de tocilizumab⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> • S'assurer de la résolution des symptômes pendant au moins 72 heures avant la perfusion suivante • Envisager de ralentir la vitesse de perfusion²
Grade 2 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	Si un SRC se produit pendant la perfusion : <ul style="list-style-type: none"> • Arrêter la perfusion en cours et traiter les symptômes • Administrer des corticoïdes³ • Envisager l'administration de tocilizumab⁴ Si un SRC se produit après la perfusion : <ul style="list-style-type: none"> • Traiter les symptômes • Administrer des corticoïdes³ • Envisager l'administration de tocilizumab⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> • S'assurer de la résolution des symptômes pendant au moins 72 heures avant la perfusion suivante • Envisager de ralentir la vitesse de perfusion² • Surveiller les patients après la perfusion^{5, 6}
<p>Pour le Grade 2 : Utilisation de tocilizumab</p> <p>Ne pas dépasser 3 doses de tocilizumab sur une période de 6 semaines.</p> <p>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"> • Administrer la première dose de tocilizumab⁴ • En l'absence d'amélioration dans les 8 heures, administrer une seconde dose de tocilizumab⁴ • Après 2 doses de tocilizumab, envisager un autre traitement anti-cytokinique et/ou un autre traitement immunosuppresseur <p>Si 2 doses de tocilizumab ont été utilisées au cours des 6 dernières semaines :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Administrer une seule dose de tocilizumab⁴ • En l'absence d'amélioration dans les 8 heures, envisager un autre traitement anti-cytokinique et/ou un autre traitement immunosuppresseur 		

Grade ¹	Prise en charge du SRC	Pour la perfusion suivante prévue de Columvi
<p>Grade 3 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"> • Arrêter la perfusion en cours et traiter les symptômes • Administrer des corticoïdes³ • Administrer du tocilizumab⁴ <p>Si un SRC se produit après la perfusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Traiter les symptômes • Administrer des corticoïdes³ • Administrer du tocilizumab⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> • S'assurer de la résolution des symptômes pendant au moins 72 heures avant la perfusion suivante • Envisager de ralentir la vitesse de perfusion² • Surveiller les patients après la perfusion^{5, 6} • Si un SRC de Grade ≥ 3 réapparaît lors de la perfusion suivante, stopper la perfusion immédiatement et arrêter définitivement Columvi
<p>Grade 4 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"> • Arrêter définitivement Columvi et traiter les symptômes • Administrer des corticoïdes³ • Administrer du tocilizumab⁴ 	
<p>Pour le Grade 3 et le Grade 4 : Utilisation de tocilizumab Ne pas dépasser 3 doses de tocilizumab sur une période de 6 semaines.</p> <p>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"> • Administrer la première dose de tocilizumab⁴ • En l'absence d'amélioration dans les 8 heures ou en cas de progression rapide du SRC, administrer une seconde dose de tocilizumab⁴ • Après 2 doses de tocilizumab, envisager un autre traitement anti-cytokinique et/ou un autre traitement immunosuppresseur <p>Si 2 doses de tocilizumab ont été utilisées au cours des 6 dernières semaines :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Administrer une seule dose de tocilizumab⁴ • 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 		
<p>¹ Classification de l'ASTCT (American Society for Transplantation and Cellular Therapy) (Lee 2019). ² La durée de perfusion peut être étendue jusqu'à 8 heures si nécessaire pour ce cycle (voir Tableau 2). ³ 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). ⁴ Tocilizumab 8 mg/kg par voie intraveineuse (sans dépasser 800 mg), comme administré dans l'étude NP30179. ⁵ Dans l'étude NP30179, un SRC de Grade ≥ 2 après l'administration de Columvi à la dose de 10 mg au Jour 15 du Cycle 1 est survenu chez 5,2 % des patients, avec un délai médian d'apparition de 26,2 heures après le début de la perfusion (intervalle : 6,7 à 144,2 heures). ⁶ Dans l'étude NP30179, un SRC de Grade ≥ 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 après le début de la perfusion.</p>		

<p>Conditions, délais et modalités selon lesquels les patients sont admis dans le programme</p>	<p>Critères d'inclusion</p> <p>Pour être éligible à ce MNP pour Columvi, le patient doit remplir les critères énumérés ci-dessous :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le patient doit avoir été clairement et complètement informé par le médecin demandeur et avoir donné son consentement écrit avant le début du traitement. - Âge \geq 18 ans - Rechute ou réfractaire confirmée histologiquement de DLBCL - Rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement systémique antérieures - Ne pas avoir participé à une étude clinique avec Columvi - Considéré comme ayant un ratio bénéfice/risque positif pour le traitement avec Columvi. - Confirmation que la patiente n'est pas enceinte (le traitement doit être définitivement interrompu si une grossesse est confirmée). Un test de grossesse négatif doit être exigé. Le type de test (par exemple, test sérique, test urinaire,...) doit être conseillé par le médecin. - Confirmation que la patiente n'allait pas pendant toute la durée du protocole. Pour les patientes qui allaitent avant l'inclusion dans le MNP : Les patientes ne sont éligibles que si elles ont la volonté et la possibilité d'arrêter l'allaitement pendant le traitement et pendant au moins deux mois après la dernière dose de Columvi. - Confirmation de l'utilisation d'une contraception appropriée pour la femme et l'homme. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes contraceptives très efficaces, selon les conseils du médecin, pendant le traitement par Columvi et pendant au moins deux mois après la dernière dose de Columvi. Parmi les méthodes contraceptives dont le taux d'échec est inférieur à 1 % par an, on peut citer la ligature bilatérale des trompes, la stérilisation masculine, les contraceptifs hormonaux qui inhibent l'ovulation, les dispositifs intra-utérins à libération d'hormones et les dispositifs intra-utérins en cuivre. - Le patient n'est pas éligible pour un essai clinique avec Columvi ou un autre médicament expérimental (IMP) dans l'indication MNP. - Le patient n'est pas éligible pour un traitement ou ne peut pas être traité de manière adéquate selon les directives cliniques, en raison de problèmes d'efficacité et/ou de sécurité, avec une thérapie pharmaceutique alternative qui est commercialement disponible en Belgique ET qui est remboursée pour l'indication MNP. <p>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.</p> <p>Columvi et Gazyvaro ne doivent pas être administrés aux patients présentant une infection active et le traitement avec Columvi doit être temporairement suspendu en présence d'une infection active jusqu'à ce que l'infection ait disparu.</p>
---	--

	<p>Columvi est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à la substance active, à l'obinutuzumab ou à l'un des excipients énumérés à la section 6.1 du SmPC de Columvi.</p>
Durée	<p>Le programme débutera dès qu'il aura été accepté par les autorités de santé en Belgique. Pour les patients qui commencent à prendre Columvi dans le cadre de ce programme, le traitement par Columvi, Gazyvaro (pré-traitement du SRC) et Tocilizumab (prise en charge du SRC) sera fourni gratuitement par Roche sur une base individuelle et selon les critères mentionnés ci-dessus jusqu'à ce que le produit soit remboursé en Belgique dans l'indication envisagée ou jusqu'à ce que, selon le jugement clinique du médecin traitant, le patient ne tire plus de bénéfice de la poursuite du traitement, selon ce qui se produit en premier.</p> <p>Les patients qui sont inclus dans le MNP de Columvi au moment du remboursement en Belgique, passeront au Columvi remboursé dès qu'il sera commercialement disponible. Ce programme MNP et l'inscription de nouveaux patients dans ce MNP cesseront au cas où Columvi n'obtiendrait pas le remboursement en Belgique pour l'indication envisagée. Les patients déjà inscrits au programme MNP à ce moment-là se verront proposer un traitement supplémentaire conformément au protocole MNP, mais aucun nouveau patient ne s'inscrira au programme MNP. De nouvelles découvertes concernant l'évaluation des bénéfices et des risques peuvent conduire à l'arrêt du programme. Roche se réserve le droit de modifier les critères d'éligibilité ou de mettre fin au programme.</p>

<p>Conditions de distribution</p>	<p>Les patients n'auront accès au médicament que dans l'hôpital où travaille le médecin prescripteur. Les médicaments seront livrés à la pharmacie de l'hôpital du médecin demandeur après approbation de la demande initiale ou de la demande de réapprovisionnement.</p> <p>Columvi, Gazyvaro et Roactemra ne seront mis à disposition qu'après approbation par le personnel compétent de Roche de la demande pour un patient particulier soumise par le médecin traitant. L'initiation et la conduite du traitement par Columvi pour un patient donné relèvent de l'entière et unique responsabilité du médecin traitant. Après approbation de la demande du médecin, la NV Roche SA enverra les médicaments à la pharmacie de l'hôpital.</p> <p>Par ordre chronologique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Après que le médecin traitant a soumis une demande sur la plateforme numérique de Roche ou a soumis les documents papier de Roche applicables complètes ("Patient Inclusion Request Form" or "Patient Prolongation Form"). - Le Médecin Responsable évalue la demande : <ul style="list-style-type: none"> • Si elle n'est pas valide, le médecin sera contacté par le Médecin Responsable dans les 48 heures. • Si elle est valide, le Médecin Responsable donne un avis positif sur l'admissibilité du patient dans les 48 heures. Columvi, Gazyvaro et Roactemra seront livrés à la pharmacie de l'hôpital dans les 5 jours ouvrables suivant l'avis positif. - Une fois que la pharmacie de l'hôpital a reçu les médicaments, le pharmacien suit les procédures spécifiques de l'hôpital pour les remettre au médecin. - Le médecin administre le Columvi et le Gazyvaro au patient à l'hôpital. Le Roactemra sera disponible sur place au cas où un traitement contre le SRC serait nécessaire.
<p>Responsable</p>	<p>nv Roche sa Dantestraat 75 Rue Dante B- 1070 Brussels Phone: +32 2 525 82 11 Responsible: Dr. Nizar Sebtj, medical director nv Roche sa Contact person: Barbara De Smet, medical manager nv Roche sa Email: barbara.de_smet.bd1@roche.com</p>
<p>Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités</p>	<p>Tous les médicaments non utilisés doivent être renvoyés à nv Roche sa ou détruits dans un établissement approprié dès que possible après que le patient a cessé de participer au MNP. Les médicaments fournis pour une demande individuelle d'un patient dans le cadre du MNP ne doivent être utilisés que pour ce patient spécifique.</p>

Les effets indésirables suspectés doivent être signalés à Roche, en utilisant la plateforme numérique ou le formulaire d'événement indésirable ci-joint. Ce formulaire doit être envoyé par fax/email à Roche Safety Brussels (téléphone: 02/525 82 99 - fax : 02/525.84.66 - brussels.drug_safety@roche.com).

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 ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 4. 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
Infections et infestations	Infections virales ¹	Très fréquent	Fréquent*
	Infections bactériennes ²	Fréquent	Fréquent
	Infections des voies respiratoires supérieures ³	Fréquent	Très rare**
	Sepsis ⁴	Fréquent	Fréquent*
	Infections des voies respiratoires inférieures ⁵	Fréquent	Très rare**
	Pneumonie	Fréquent	Peu fréquent
	Infection des voies urinaires ⁶	Fréquent	Peu fréquent
	Infections fongiques ⁷	Fréquent	Très rare**
Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (incluant kystes et polypes)	Poussée tumorale	Très fréquent	Fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie	Très fréquent	Très fréquent
	Anémie	Très fréquent	Fréquent
	Thrombopénie	Très fréquent	Fréquent
	Lymphopénie	Fréquent	Fréquent
	Neutropénie fébrile ⁸	Fréquent	Fréquent

Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves

	Affections du système immunitaire	Syndrome de relargage des cytokines ⁹	Très fréquent	Fréquent
	Troubles du métabolisme et de la nutrition	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
	Affections psychiatriques	Etat confusionnel	Fréquent	Très rare**
	Affections du système nerveux	Céphalée	Très fréquent	Très rare**
		Somnolence	Fréquent	Peu fréquent
		Tremblements	Fréquent	Très rare**
		Myélite ¹⁰	Peu fréquent	Peu fréquent
	Affections gastro-intestinales	Constipation	Très fréquent	Très rare**
		Diarrhée	Très fréquent	Très rare**
		Nausées	Très fréquent	Très rare**
		Hémorragie gastro-intestinale ¹¹	Fréquent	Fréquent
		Vomissements	Fréquent	Très rare**
	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash ¹²	Très fréquent	Fréquent
	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre	Très fréquent	Très rare**
	Investigations	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
<p>* Des réactions de Grade 5 ont été rapportées. Voir les infections graves dans Description d'effets indésirables sélectionnés.</p> <p>** Aucun événement de Grade 3-4 n'a été rapporté.</p> <p>1 Inclut : COVID 19, pneumonie COVID 19, zona, grippe et zona ophtalmique.</p> <p>2 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.</p> <p>3 Inclut : infection des voies respiratoires supérieures, sinusite, rhinopharyngite, sinusite chronique et rhinite.</p> <p>4 Inclut : sepsis et choc septique.</p> <p>5 Inclut : infection des voies respiratoires inférieures et bronchite.</p> <p>6 Inclut : infection des voies urinaires et infection des voies urinaires à Escherichia.</p> <p>7 Inclut : candidose œsophagienne et candidose buccale.</p> <p>8 Inclut : neutropénie fébrile et infection neutropénique.</p>			

Samengevatte informatie_Nederlands

Naam geneesmiddel	Columvi 2,5 mg concentraat voor oplossing voor infusie Columvi 10 mg concentraat voor oplossing voor infusie
Naam actieve substantie	glofitamab

Indicatie en
gebruiksvoorwaarden

Indicatie

Medical Need Program (MNP) met betrekking tot het gebruik van:

- Columvi® (glofitamab) als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair diffuus groot B-cellymfoom (DLBCL) die ten minste twee eerdere systemische behandelingen hebben gekregen
- Gazyvaro® (obinituzumab) als voorbehandeling voor het "cytokine release"-syndroom (CRS)
- Roactemra® (tocilizumab) bij behandeling van CRS

Dosering en wijze van toediening:

Columvi mag alleen worden toegediend onder toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die ervaren is in het diagnosticeren en behandelen van patiënten met kanker, in een omgeving met passende medische ondersteuning om ernstige reacties geassocieerd met 'cytokine release'-syndroom (CRS) te behandelen.

Voorafgaand aan de Columvi-infusie bij cyclus 1 en 2 moet ten minste 1 dosis tocilizumab voor gebruik bij CRS beschikbaar zijn. De beschikbaarheid van een extra dosis tocilizumab binnen 8 uur na het gebruik van de vorige dosis tocilizumab moet worden gewaarborgd.

Columvi moet worden toegediend als een intraveneuze infusie volgens het dosis-opbouwschema dat leidt tot de aanbevolen dosis van 30 mg (zoals weergegeven in volgende tabel), nadat de voorbehandeling met obinutuzumab op dag 1 van cyclus 1 is voltooid. Elke cyclus duurt 21 dagen.

Tabel: Columvi monotherapie doseringsopbouwschema voor patiënten met recidiverend of refractair DLBCL

Behandelingscyclus, dag		Dosis van Columvi	Duur van de infusie
Cyclus 1 (Voorbehandeling en opbouw doseringsschema)	Dag 1	Voorbehandeling met obinutuzumab ¹	
	Dag 8	2,5 mg	4 uur ²
	Dag 15	10 mg	
Cyclus 2	Dag 1	30 mg	2 uur ³
Cyclus 3 tot 12	Dag 1	30 mg	

¹ Raadpleeg "Voorbehandeling met obinutuzumab" zoals hierboven beschreven.

² Bij patiënten die CRS ondervinden bij hun vorige dosis Columvi, kan de duur van de infusie worden verlengd tot maximaal 8 uur (zie rubriek 4.4).

³ Naar het oordeel van de behandelend arts, als de vorige infusie goed werd verdragen. Als de patiënt CRS ondervond bij een eerdere dosis, moet een infusieduur van 4 uur worden aangehouden.

Patiënt monitoring

- Alle patiënten moeten tijdens de infusie en gedurende ten minste 10 uur nadat de infusie van de eerste dosis Columvi (2,5 mg op dag 8 van cyclus 1) is voltooid, worden gecontroleerd op mogelijke symptomen van CRS.
- Patiënten die CRS van graad ≥ 2 hadden bij hun vorige infusie moeten nadat de infusie is voltooid, worden gecontroleerd.

Alle patiënten moeten worden voorgelicht over de risico's, tekenen en symptomen van CRS en worden geadviseerd om onmiddellijk contact op te nemen met de zorgverlener als zij symptomen van CRS ervaren.

Duur van de behandeling

Behandeling met Columvi wordt aanbevolen gedurende maximaal 12 cycli of tot ziekteprogressie of onbehandelbare toxiciteit. Elke cyclus duurt 21 dagen.

Wijze van toediening

Voorafgaand aan intraveneuze toediening moet Columvi met een aseptische techniek worden verdund door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Het moet worden toegediend als een intraveneuze infusie via een aparte infuuslijn.

Columvi mag niet worden toegediend als een intraveneuze push of bolus.

Dosering voorbehandeling met Gazyvaro (obinituzumab) (cfr. SmPC Columvi):

Alle patiënten in onderzoek NP30179 ontvingen een enkelvoudige dosis van 1.000 mg obinituzumab als voorbehandeling op dag 1 van cyclus 1 (7 dagen vóór de start van de behandeling met Columvi) om het aantal circulerende en lymfoïde B-cellen te verlagen.

Obinituzumab werd toegediend als een intraveneuze infusie van 50 mg/uur. De infusiesnelheid werd elke 30 minuten verhoogd in stappen van 50 mg/uur tot een maximum van 400 mg/uur.

Raadpleeg de Samenvatting van Productkenmerken van obinituzumab voor volledige informatie over premedicatie, bereiding, toediening en behandeling van bijwerkingen van obinituzumab.

Dosering Roactemra (tocilizumab) in geval van CRS behandeling (cfr. SmPC Columvi):

CRS moet worden vastgesteld op basis van klinische presentatie. Patiënten moeten worden onderzocht voor andere oorzaken van koorts, hypoxie en hypotensie, zoals infecties of sepsis. Als CRS wordt vermoed, moeten patiënten worden behandeld volgens de aanbevelingen voor de behandeling van CRS gebaseerd op consensusgradering volgens American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) in de tabel hieronder.

Graad ¹	CRS-management	Voor de volgende geplande Columvi infusie
Graad 1 Koorts ≥ 38 °C	Als CRS optreedt tijdens infusie: <ul style="list-style-type: none"> • Onderbreek de infusie en behandel de symptomen • Start opnieuw de infusie met een lagere snelheid zodra de symptomen zijn verdwenen • Als de symptomen terugkeren, moet de huidige infusie worden stopgezet. Als CRS optreedt na infusie: <ul style="list-style-type: none"> • Behandel de symptomen Als CRS > 48 uur aanhoudt na symptomatische behandeling: <ul style="list-style-type: none"> • Overweeg corticosteroiden³ • Overweeg tocilizumab⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> • De symptomen moeten ten minste 72 uur vóór de volgende infusie zijn verdwenen • Overweeg een lagere infusiesnelheid²
Graad 2 Koorts ≥ 38 °C en/of hypotensie zonder dat vasopressoren nodig zijn en/of hypoxie waarvoor een <i>low-flow</i> -zuurstof via neuscanule of <i>blow-by</i> nodig is	Als CRS optreedt tijdens infusie: <ul style="list-style-type: none"> • Zet de huidige infusie stop en behandel de symptomen • Dien corticosteroiden toe³ • Overweeg tocilizumab⁴ Als CRS optreedt na de infusie: <ul style="list-style-type: none"> • Behandel de symptomen • Dien corticosteroiden toe³ • Overweeg tocilizumab⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> • De symptomen moeten ten minste 72 uur vóór de volgende infusie zijn verdwenen • Overweeg een lagere infusiesnelheid² • Controleer patiënten na de infusie^{5,6}

Graad ¹	CRS-management	Voor de volgende geplande Columvi infusie
<p>Voor graad 2: behandeling met tocilizumab</p> <p>Niet met meer dan 3 doses tocilizumab behandelen over een periode van 6 weken.</p> <p>Als tocilizumab niet eerder is gebruikt of als er 1 dosis tocilizumab is gebruikt in de afgelopen 6 weken :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dien de eerste dosis tocilizumab toe⁴ • Als er binnen 8 uur geen verbetering optreedt, dien dan een tweede dosis tocilizumab toe⁴ • Overweeg na 2 doses tocilizumab alternatieve anticytokinebehandeling en/of alternatieve immunosuppressieve behandeling <p>Als er 2 doses tocilizumab zijn gebruikt in de afgelopen 6 weken:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dien slechts één dosis tocilizumab toe⁴ • Als er binnen 8 uur geen verbetering optreedt, overweeg alternatieve anticytokinebehandeling en/of alternatieve immunosuppressieve behandeling 		
<p>Graad 3 Koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}$ en/of hypotensie waarvoor een vasopressor nodig is (met of zonder vasopressine) en/of hypoxie waarvoor <i>high-flow</i>-zuurstof via neuscanule, gezichtsmasker, <i>non-rebreathing</i>-masker of Venturi-masker nodig is</p>	<p>Als CRS optreedt tijdens infusie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zet de huidige infusie stop en behandel de symptomen • Dien corticosteroïden toe³ • Dien tocilizumab toe⁴ <p>Als CRS optreedt na infusie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandel de symptomen • Dien corticosteroïden toe³ • Dien tocilizumab toe⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> • De symptomen moeten ten minste 72 uur vóór de volgende infusie zijn verdwenen • Een lagere infusiesnelheid moet worden overwogen² • De patiënt moet na de infusie worden gecontroleerd^{5,6} • Als CRS van graad ≥ 3 optreedt bij een volgende infusie, dan moet de infusie onmiddellijk worden onderbroken en de behandeling met Columvi definitief worden gestaakt
<p>Graad 4 Koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}$ en/of hypotensie waarvoor meerdere vasopressoren (exclusief vasopressine) nodig zijn en/of hypoxie waarvoor zuurstof door positieve druk (bijv. CPAP, BiPAP, intubatie en mechanische ventilatie) nodig is</p>	<p>Als CRS optreedt tijdens infusie of na infusie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Staak de behandeling met Columvi definitief en behandel symptomen • Dien corticosteroïden toe³ • Dien tocilizumab toe⁴ 	

Graad ¹	CRS-management	Voor de volgende geplande Columvi infusie
<p>Voor graad 3 en graad 4 : behandeling met tocilizumab</p> <p>Dien niet meer dan 3 doses tocilizumab toe over een periode van 6 weken.</p> <p>Als tocilizumab niet eerder is gebruikt of als er 1 dosis tocilizumab toegediend is in de afgelopen 6 weken :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dien de eerste dosis tocilizumab toe⁴ • Als er binnen 8 uur geen verbetering optreedt of als er sprake is van snelle progressie van CRS, dien dan een tweede dosis tocilizumab toe⁴ • Overweeg na 2 doses tocilizumab alternatieve anticytokinebehandeling en/of alternatieve immunosuppressieve behandeling <p>Als er 2 doses tocilizumab zijn gebruikt in de afgelopen 6 weken:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dien slechts één dosis tocilizumab toe⁴ • Als er binnen 8 uur geen verbetering optreedt of als er sprake is van snelle progressie van CRS, overweeg een alternatieve anticytokinebehandeling en/of een alternatieve immunosuppressieve behandeling 		
<p>¹ Criteria ASTCT-consensusgradering (Lee 2019).</p> <p>² De infusieduur kan worden verlengd tot maximaal 8 uur, afhankelijk van de cyclus (zie tabel 2).</p> <p>³ Corticosteroiden (bijv. 10 mg intraveneus dexamethason, 100 mg intraveneus prednisolon, 1-2 mg/kg intraveneus methylprednisolon per dag of equivalent).</p> <p>⁴ Tocilizumab 8 mg/kg intraveneus (maximaal 800 mg), zoals toegediend in onderzoek NP30179.</p> <p>⁵ In onderzoek NP30179 trad CRS van graad ≥ 2 op na een dosis van 10 mg Columvi op dag 15 van cyclus 1 bij 5,2% van de patiënten, met een mediane tijd tot ontstaan van 26,2 uur vanaf de start van de infusie (bereik: 6,7 tot 144,2 uur).</p> <p>⁶ In onderzoek NP30179 trad bij één patiënt (0,8%) CRS van graad ≥ 2 op na een dosis van 30 mg Columvi op dag 1 van cyclus 2, met een tijd tot ontstaan van 15,0 uur vanaf de start van de infusie.</p>		

<p>Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten</p>	<p>Inclusiecriteria</p> <p>Om in aanmerking te komen voor dit MNP voor Columvi, moet de patiënt voldoen aan de onderstaande criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - De patiënt dient duidelijk en volledig te zijn geïnformeerd door de aanvragende arts en schriftelijk toestemming te hebben gegeven, voor aanvang van de behandeling. - Leeftijd \geq 18 jaar - Histologisch bevestigd recidiverend of refractair DLBCL - Terugval na of geen reactie op ten minste twee voorafgaande lijnen van systemische therapie - Hebben niet deelgenomen aan een klinische studie met Columvi - Beschouwd als patiënten met een positieve baten/risicoverhouding voor behandeling met Columvi - Bevestiging dat de patiënt niet zwanger is (de behandeling dient permanent te worden gestaakt als zwangerschap wordt bevestigd). Een negatieve zwangerschapstest is vereist. Het type test (bijv. serumtest, urinetest,...) moet worden geadviseerd door de arts. - Bevestiging dat de patiënt geen borstvoeding geeft gedurende de gehele protocolperiode. Voor patiënten die borstvoeding geven vóór inclusie in het MNP: Patiënten komen alleen in aanmerking als ze bereid en in staat zijn om de borstvoeding te stoppen tijdens de behandeling en gedurende ten minste 2 maanden na de laatste dosis Columvi. - Bevestiging dat geschikte anticonceptie voor vrouwen en mannen wordt gebruikt. Vrouwelijke patiënten die kinderen kunnen krijgen, moeten tijdens de behandeling met Columvi en gedurende ten minste 2 maanden na de laatste dosis Columvi uiterst effectieve anticonceptiemethoden gebruiken, zoals geadviseerd door de arts. Voorbeelden van anticonceptiemethoden met een faalpercentage $<$ 1% per jaar zijn bilaterale tubale ligatie, sterilisatie bij mannen, hormonale anticonceptiemiddelen die de ovulatie remmen, hormoonafgevend intra-uteriene hulpmiddelen en koperen intra-uteriene hulpmiddelen. - De patiënt komt niet in aanmerking voor een klinisch onderzoek met Columvi of een ander onderzoeksgeneesmiddel (IMP) voor de indicatie MNP. - De patiënt komt niet in aanmerking voor behandeling of kan niet adequaat worden behandeld volgens de klinische richtlijnen, vanwege problemen met de werkzaamheid en/of veiligheid, met een alternatieve farmaceutische therapie die commercieel beschikbaar is in België EN die wordt vergoed voor de MNP-indicatie. <p>Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over CD20-negatieve DLBCL-patiënten die met Columvi behandeld werden en het is mogelijk dat CD20-negatieve DLBCL-patiënten minder voordeel hebben vergeleken met CD20-positieve DLBCL-patiënten. De mogelijke risico's en voordelen geassocieerd met de behandeling van CD20-negatieve DLBCL-patiënten met Columvi moeten worden overwogen.</p> <p>Columvi en Gazyvaro mogen niet worden toegediend aan patiënten met een actieve infectie en de behandeling met Columvi moet tijdelijk onderbroken worden in aanwezigheid van een actieve infectie totdat de infectie is verdwenen.</p>
---	---

	<p>Contra-indicaties: Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor obinutuzumab of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).</p>
<p>Looptijd</p>	<p>Het programma gaat van start zodra het door de gezondheidsautoriteiten in België is geaccepteerd. Voor patiënten die in dit programma met Columvi beginnen, zal de behandeling met Columvi, Gazyvaro (voorbehandeling CRS) en Tocilizumab (behandeling CRS) gratis worden verstrekt door Roche op individuele patiëntenbasis volgens de hierboven vermelde criteria totdat het product in België wordt terugbetaald voor de beoogde indicatie, of totdat, naar het klinische oordeel van de behandelend arts, de patiënt geen baat meer heeft bij voortzetting van de behandeling, als dat eerder is.</p> <p>Patiënten die zijn opgenomen in het MNP van Columvi op het moment van terugbetaling in België, zullen overstappen op terugbetaalde Columvi zodra het commercieel beschikbaar is. Dit MNP programma en de inclusie van nieuwe patiënten in dit MNP zal stoppen op het moment dat Columvi niet terugbetaald wordt in België voor de beoogde indicatie. Patiënten die op dat moment al ingeschreven zijn in het MNP zullen verdere behandeling aangeboden krijgen volgens het MNP-protocol, maar er zullen geen nieuwe patiënten meer geïnccludeerd worden in het MNP. Nieuwe bevindingen met betrekking tot de benefit & risk assessment kunnen leiden tot beëindiging van het programma. Roche behoudt zich het recht voor om de toelatingscriteria te wijzigen of het programma te beëindigen.</p>

<p>Distributievoorzwaarden</p>	<p>Patiënten hebben alleen toegang tot het geneesmiddel in het ziekenhuis waar de voorschrijvende arts werkt. De geneesmiddelen worden geleverd aan de ziekenhuisapothek van de aanvragende arts na goedkeuring van de eerste aanvraag of aanvraag voor herlevering.</p> <p>Columvi, Gazyvaro en Roactemra zullen alleen beschikbaar worden gesteld na goedkeuring door het bevoegde Roche-personeel van een verzoek voor een bepaalde patiënt dat door de behandelend arts is ingediend. Het starten en uitvoeren van de behandeling met Columvi voor een bepaalde patiënt valt onder de volledige en enige verantwoordelijkheid van de behandelend arts. Na goedkeuring van de aanvraag van de arts zal NV Roche SA de medicatie naar de ziekenhuisapothek sturen.</p> <p>In chronologische volgorde:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nadat de behandelende arts een aanvraag heeft ingediend in het digitale platform van Roche of de van toepassing zijnde ingevulde papieren documenten van Roche heeft ingediend (“Patient Inclusion Request Form” or “Patient Prolongation Form”). - De Verantwoordelijke Arts evalueert de aanvraag: <ul style="list-style-type: none"> • Als de aanvraag niet geldig is, neemt de Verantwoordelijke Arts binnen 48 uur contact op met de arts. • Als de aanvraag geldig is, geeft de Verantwoordelijke Arts binnen 48 uur een positief advies over de toelaatbaarheid van de patiënt. Columvi, Gazyvaro en Roactemra worden binnen 5 werkdagen na het positieve advies geleverd aan de apotheek van het ziekenhuis. - Nadat de apotheek van het ziekenhuis de medicatie heeft ontvangen, volgt de apotheker de ziekenhuisspecifieke procedures om de medicatie bij de arts af te leveren. - De arts zal Columvi en Gazyvaro aan de patiënt toedienen in het ziekenhuis. Roactemra zal ter plekke beschikbaar zijn voor het geval behandeling met CRS nodig is. -
<p>Verantwoordelijke</p>	<p>nv Roche sa Dantestraat 75 Rue Dante B- 1070 Brussels Phone: +32 2 525 82 11 Responsible: Dr. Nizar Sebti, medical director nv Roche sa Contact person: Barbara De Smet, medical manager nv Roche sa Email: barbara.de_smet.bd1@roche.com</p>
<p>Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel</p>	<p>Alle ongebruikte medicatie moet zo snel mogelijk nadat de patiënt stopt met het MNP worden geretourneerd aan nv Roche sa of worden vernietigd in een geschikte faciliteit. Medicatie die in het kader van het MNP aan een individuele patiënt wordt verstrekt, mag alleen voor die specifieke patiënt worden gebruikt.</p>

Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen	<p>Vermoedelijke bijwerkingen moeten aan Roche worden gemeld via het digitale platform of het formulier voor ongewenste voorvallen in de bijlage. Dit moet per fax/e-mail worden gestuurd naar Roche Safety Brussels (telefoon: 02/525 82 99 - fax: 02/525.84.66 - brussels.drug_safety@roche.com).</p> <p>De bijwerkingen worden vermeld per MedDRA-systeem/orgaanklasse en per frequentie categorie weergegeven. De volgende frequentie categorieën zijn gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$). Binnen elke frequentie categorie worden bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.</p> <p>Tabel: Bijwerkingen die optraden bij patiënten met recidiverend of refractair DLBCL die werden behandeld met Columvi als monotherapie</p>			
	Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Alle graden	Graad 3 – 4
	Infecties en parasitaire aandoeningen	Virale infecties ¹	Zeer vaak	Vaak*
		Bacteriële infecties ²	Vaak	Vaak
		Bovensteluchtweginfecties ³	Vaak	Zeer zelden**
		Sepsis ⁴	Vaak	Vaak*
		Ondersteluchtweginfecties ⁵	Vaak	Zeer zelden**
		Pneumonie	Vaak	Soms
		Urineweginfectie ⁶	Vaak	Soms
	Schimmelinfecties ⁷	Vaak	Zeer zelden**	
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	<i>Tumor flare</i>	Zeer vaak	Vaak	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Neutropenie	Zeer vaak	Zeer vaak	
	Anemie	Zeer vaak	Vaak	
	Trombocytopenie	Zeer vaak	Vaak	
	Lymfopenie	Vaak	Vaak	
	Febriele neutropenie ⁸	Vaak	Vaak	

	Immuunsysteem-aandoeningen	'Cytokine release'-syndroom ⁹	Zeer vaak	Vaak
	Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypofosfatemie	Zeer vaak	Vaak
		Hypomagnesiëmie	Zeer vaak	Zeer zelden**
		Hypocalciëmie	Zeer vaak	Zeer zelden**
		Hypokaliëmie	Zeer vaak	Soms
		Hyponatriëmie	Vaak	Vaak
		Tumorlyssyndroom	Vaak	Vaak
	Psychische stoornissen	Verwarde toestand	Vaak	Zeer zelden**
	Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Zeer vaak	Zeer zelden**
		Somnolentie	Vaak	Soms
		Tremor	Vaak	Zeer zelden**
		Myelitis ¹⁰	Soms	Soms
	Maagdarmstelselaandoeningen	Constipatie	Zeer vaak	Zeer zelden**
		Diarree	Zeer vaak	Zeer zelden**
		Misselijkheid	Zeer vaak	Zeer zelden**
		Gastro-intestinale bloeding ¹¹	Vaak	Vaak
		Braken	Vaak	Zeer zelden**
	Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag ¹²	Zeer vaak	Vaak
	Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie	Zeer vaak	Zeer zelden**
	Onderzoeken	Alanine-aminotransferase verhoogd	Vaak	Vaak

	Aspartaataminotransferase verhoogd	Vaak	Vaak
	Bloed alkalische fosfatase verhoogd	Vaak	Vaak
	Gamma-glutamyltransferase verhoogd	Vaak	Vaak
	Bloed bilirubine verhoogd	Vaak	Soms
	Verhoogde leverenzymen	Vaak	Vaak
<p>* Bijwerkingen van graad 5 gemeld. Zie 'Ernstige infecties' in <i>Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen</i>.</p> <p>** Er werden geen graad 3-4 bijwerkingen gemeld.</p> <p>¹ Omvat COVID-19, COVID-19-pneumonie, herpes zoster, influenza en oftalmische herpes zoster.</p> <p>² Omvat infectie van het vasculaire hulpmiddel, bacteriële infectie, <i>Campylobacter</i>-infectie, galweginfectie bacterieel, urineweginfectie bacterieel, <i>Clostridium difficile</i>-infectie, <i>Escherichia</i>-infectie en peritonitis.</p> <p>³ Omvat bovensteluchtweginfectie, sinusitis, nasofaryngitis, chronische sinusitis en rhinitis.</p> <p>⁴ Omvat sepsis en septische shock.</p> <p>⁵ Omvat ondersteluchtweginfectie en bronchitis.</p> <p>⁶ Omvat urineweginfectie en <i>Escherichia</i> urineweginfectie.</p> <p>⁷ Omvat oesofageale candidiasis en orale candidiasis.</p> <p>⁸ Omvat febriële neutropenie en neutropenische infectie.</p> <p>⁹ Gebaseerd op ASTCT-consensusgradering (Lee 2019).</p> <p>¹⁰ Myelitis trad gelijktijdig op met CRS.</p> <p>¹¹ Omvat gastro-intestinale bloeding, dikkedarmbloeding en maagbloeding.</p> <p>¹² Omvat huiduitslag, pruritische huiduitslag, maculopapuleuze huiduitslag, dermatitis, acneïforme dermatitis, exfoliatieve dermatitis, erytheem, palmerytheem, pruritis en erythemateuze huiduitslag.</p>			