



▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Columvi® 2,5 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Columvi® 10 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Columvi 2,5 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Jede Durchstechflasche mit 2,5 ml Konzentrat enthält 2,5 mg Glofitamab in einer Konzentration von 1 mg/ml.

Columvi 10 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Jede Durchstechflasche mit 10 ml Konzentrat enthält 10 mg Glofitamab in einer Konzentration von 1 mg/ml.

Glofitamab ist ein humanisierter bispezifischer, monoklonaler Anti-CD20/Anti-CD3-Antikörper, der in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) mittels rekombinanter Desoxyribonukleinsäure(DNA)-Technologie hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Farblose, klare Lösung mit einem pH-Wert von 5,5 und einer Osmolalität von 270–350 mosm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Columvi als Monotherapie ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Columvi darf nur unter Aufsicht von medizinischem Fachpersonal mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Krebspatienten angewendet werden, das Zugang zu geeigneter medizinischer Versorgung hat, um schwere Reaktionen im Zusammenhang mit einem Zytokin-Freisetzungssyndrom (*cytokine release syndrome* – CRS) zu behandeln.

Vor der Infusion von Columvi in Zyklus 1 und 2 muss mindestens 1 Dosis Tocilizumab für die Anwendung im Falle eines CRS zur Verfügung stehen. Der Zugang zu einer weiteren Dosis Tocilizumab innerhalb von 8 Stunden nach Anwendung der vorherigen Tocilizumab-Dosis muss sichergestellt sein (siehe Abschnitt 4.4).

Vorbehandlung mit Obinutuzumab

Alle Patienten in Studie NP30179 erhielten an Tag 1 von Zyklus 1 (7 Tage vor Beginn der Behandlung mit Columvi) eine Einzeldosis von 1 000 mg Obinutuzumab als Vorbehandlung, um die zirkulierenden und lymphoiden B-Zellen zu verringern (siehe Tabelle 2, *Verspätete oder versäumte Dosen* und Abschnitt 5.1).

Obinutuzumab wurde als intravenöse Infusion mit 50 mg/h verabreicht. Die Infusionsgeschwindigkeit wurde in Schritten von 50 mg/h alle 30 Minuten bis zu einem Maximum von 400 mg/h gesteigert.

Vollständige Informationen zur Prämedikation, Zubereitung, Verabreichung und Behandlung von Obinutuzumab-Nebenwirkungen sind der Fachinformation von Obinutuzumab zu entnehmen.

Prämedikation und Prophylaxe

Prophylaxe des Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS)

Columvi sollte gut hydrierten Patienten verabreicht werden. Die empfohlene Prämedikation für CRS (siehe Abschnitt 4.4) ist in Tabelle 1 dargestellt.

Siehe Tabelle 1

Dosierung

Die Dosierung von Columvi beginnt mit einem Dosissteigerungsschema (das darauf ausgelegt ist, das Risiko eines CRS zu verringern), das zur empfohlenen Dosis von 30 mg führt.

Dosissteigerungsschema für Columvi

Columvi muss als intravenöse Infusion gemäß dem Dosissteigerungsschema verabreicht werden, das zur empfohlenen Dosis von 30 mg führt (wie in Tabelle 2 dargestellt), nachdem die Vorbehandlung mit Obinutuzumab an Tag 1 von Zyklus 1 abgeschlossen wurde. Jeder Zyklus dauert 21 Tage.

Siehe Tabelle 2

Patientenüberwachung

- Alle Patienten müssen während der Infusion und für mindestens 10 Stunden nach Abschluss der Infusion der ersten Dosis Columvi (2,5 mg an Tag 8 von Zyklus 1) auf Anzeichen und Symptome eines potenziellen CRS überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).
- Patienten, bei denen es bei ihrer vorherigen Infusion zu einem CRS vom Schweregrad ≥ 2 gekommen ist, sind nach Abschluss der Infusion zu überwachen (siehe Tabelle 3 in Abschnitt 4.2).

Tabelle 1: Prämedikation vor der Infusion von Columvi

Behandlungszyklus (Tag)	Patienten, die eine Prämedikation benötigen	Prämedikation	Verabreichung
Zyklus 1 (Tag 8, Tag 15); Zyklus 2 (Tag 1); Zyklus 3 (Tag 1)	Alle Patienten	Intravenöses Glucocorticoid ¹	Verabreichung mindestens 1 Stunde vor der Infusion von Columvi abgeschlossen
		Orale Analgetika/ Antipyretika ²	Mindestens 30 Minuten vor der Infusion von Columvi
		Anti-Histamin ³	
Alle nachfolgenden Infusionen	Alle Patienten	Orale Analgetika/ Antipyretika ²	Mindestens 30 Minuten vor der Infusion von Columvi
		Anti-Histamin ³	
	Patienten, bei denen unter der vorherigen Dosis ein CRS aufgetreten ist	Intravenöses Glucocorticoid ^{1, 4}	Mindestens 1 Stunde vor der Infusion von Columvi abgeschlossen

¹ 20 mg Dexamethason oder 100 mg Prednison/Prednisolon oder 80 mg Methylprednisolon.
² Zum Beispiel 1 000 mg Paracetamol.
³ Zum Beispiel 50 mg Diphenhydramin.
⁴ Soll zusätzlich zur Prämedikation, die für alle Patienten erforderlich ist, verabreicht werden.

Tabelle 2: Dosissteigerungsschema für die Monotherapie mit Columvi bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL

Behandlungszyklus, Tag	Dosis von Columvi	Infusionsdauer
Zyklus 1 (Vorbehandlung und Dosissteigerung)	Tag 1	Vorbehandlung mit Obinutuzumab ¹
	Tag 8	4 Stunden ²
	Tag 15	
Zyklus 2	Tag 1	30 mg
Zyklus 3 bis 12	Tag 1	30 mg
		2 Stunden ³

¹ Siehe oben „Vorbehandlung mit Obinutuzumab“.
² Bei Patienten, bei denen ein CRS bei ihrer vorherigen Dosis von Columvi auftritt, kann die Infusionsdauer auf bis zu 8 Stunden verlängert werden (siehe Abschnitt 4.4).
³ Nach Ermessen des behandelnden Arztes, wenn die vorherige Infusion gut vertragen wurde. Falls bei einem Patienten unter einer vorherigen Dosis ein CRS auftrat, sollte die Infusionsdauer bei 4 Stunden beibehalten werden.

Alle Patienten müssen über Risiko, Anzeichen und Symptome eines CRS aufgeklärt und angewiesen werden, sofort das medizinische Fachpersonal zu kontaktieren, wenn Anzeichen und Symptome eines CRS auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Dauer der Behandlung

Die Behandlung mit Columvi wird für maximal 12 Zyklen oder bis zur Krankheitsprogression oder zu einer nicht beherrschbaren Toxizität empfohlen. Jeder Zyklus dauert 21 Tage.

Verspätete oder versäumte Dosen

Während der Dosissteigerung (wöchentliche Dosierung):

- Nach der Vorbehandlung mit Obinutuzumab, wenn die Dosis von 2,5 mg Columvi um mehr als 1 Woche verspätet ist, ist die Vorbehandlung mit Obinutuzumab zu wiederholen.

- Wenn nach der Verabreichung von 2,5 mg oder 10 mg Columvi ein behandlungsfreies Intervall von 2 Wochen bis 6 Wochen besteht, ist die letzte verträgliche Dosis von Columvi zu wiederholen und die geplante Dosissteigerung fortzusetzen.

- Nach der Verabreichung von 2,5 mg oder 10 mg Columvi muss bei einem behandlungsfreien Intervall von mehr als 6 Wochen die Vorbehandlung mit Obinutuzumab und die schrittweise Dosissteigerung mit Columvi wiederholt werden (siehe Zyklus 1 in Tabelle 2).

Nach Zyklus 2 (Dosis von 30 mg):

- Wenn zwischen den Behandlungszyklen mit Columvi ein behandlungsfreies Intervall von mehr als 6 Wochen besteht, ist die Vorbehandlung mit Obinutuzumab und die schrittweise Dosissteigerung von Columvi zu wiederholen (siehe Zyklus 1 in Tabelle 2)

und dann der vorgesehene Behandlungszyklus (30 mg Dosis) wieder aufzunehmen.

Dosisanpassung

Dosisreduktionen von Columvi werden nicht empfohlen.

Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS)

Ein CRS sollte aufgrund des klinischen Erscheinungsbildes identifiziert werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Die Patienten sind auf andere Ursachen von Fieber, Hypoxie und Hypotonie wie Infektionen oder Sepsis zu untersuchen. Wenn ein CRS vermutet wird, ist es gemäß den Empfehlungen für die CRS-Behandlung, basierend auf den Konsensempfehlungen der American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) in Tabelle 3, zu behandeln.

Siehe Tabelle 3

Tabelle 3: ASTCT-Einstufung und Behandlungsleitfaden für CRS

Schweregrad ¹	CRS-Behandlung	Für die nächste geplante Infusion von Columvi
Grad 1 Fieber ≥ 38 °C	Wenn ein CRS während der Infusion auftritt: <ul style="list-style-type: none"> • Infusion vorübergehend unterbrechen und Symptome behandeln • Infusion mit langsamerer Geschwindigkeit wieder aufnehmen, wenn die Symptome abgeklungen sind • Wenn die Symptome wieder auftreten, die laufende Infusion abbrechen Wenn ein CRS nach der Infusion auftritt: <ul style="list-style-type: none"> • Symptome behandeln Wenn das CRS nach symptomatischer Behandlung länger als 48 Stunden anhält: <ul style="list-style-type: none"> • Corticosteroide in Betracht ziehen³ • Tocilizumab in Betracht ziehen⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> • Sicherstellen, dass die Symptome mindestens 72 Stunden vor der nächsten Infusion abgeklungen sind • Eine langsamere Infusionsgeschwindigkeit in Erwägung ziehen²
Grad 2 Fieber ≥ 38 °C und/oder Hypotonie, die keine Vasopressoren erfordert und/oder Hypoxie, die eine Behandlung mit Low-Flow-Sauerstoff über eine Nasenkanüle oder mit „Blow-by“-Technik erfordert	Wenn ein CRS während der Infusion auftritt: <ul style="list-style-type: none"> • Laufende Infusion abbrechen und Symptome behandeln • Corticosteroide verabreichen³ • Tocilizumab in Erwägung ziehen⁴ Wenn ein CRS nach der Infusion auftritt: <ul style="list-style-type: none"> • Symptome behandeln • Corticosteroide verabreichen³ • Tocilizumab in Erwägung ziehen⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> • Sicherstellen, dass die Symptome mindestens 72 Stunden vor der nächsten Infusion abgeklungen sind • Eine langsamere Infusionsgeschwindigkeit in Erwägung ziehen² • Patienten nach der Infusion beobachten^{5, 6}
Bei Grad 2: Tocilizumab-Anwendung		
Innerhalb von 6 Wochen dürfen nicht mehr als 3 Dosen Tocilizumab verabreicht werden.		
Wenn keine vorherige Anwendung von Tocilizumab erfolgt ist oder wenn innerhalb der letzten 6 Wochen 1 Dosis Tocilizumab angewendet wurde:		
<ul style="list-style-type: none"> • Die erste Dosis Tocilizumab verabreichen⁴ • Wenn sich innerhalb von 8 Stunden keine Besserung einstellt, die zweite Dosis Tocilizumab verabreichen⁴ • Nach 2 Dosen Tocilizumab eine alternative Anti-Zytokin-Therapie und/oder eine alternative immunsuppressive Therapie in Erwägung ziehen 		
Wenn innerhalb der letzten 6 Wochen 2 Dosen Tocilizumab angewendet wurden:		
<ul style="list-style-type: none"> • Nur eine Dosis Tocilizumab verabreichen⁴ • Wenn innerhalb von 8 Stunden keine Besserung eintritt, eine alternative Anti-Zytokin-Therapie und/oder eine alternative immunsuppressive Therapie in Erwägung ziehen 		
Grad 3 Fieber ≥ 38 °C und/oder Hypotonie, die Vasopressoren erfordert (mit oder ohne Vasopressin) und/oder Hypoxie, die eine Behandlung mit High-Flow-Sauerstoff über eine Nasenkanüle, Gesichtsmaske, Maske ohne Rückatmung oder Venturimaske erfordert	Bei Auftreten eines CRS während der Infusion: <ul style="list-style-type: none"> • Laufende Infusion abbrechen und Symptome behandeln • Corticosteroide verabreichen³ • Tocilizumab verabreichen⁴ Bei Auftreten eines CRS nach der Infusion: <ul style="list-style-type: none"> • Symptome behandeln • Corticosteroide verabreichen³ • Tocilizumab verabreichen⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> • Sicherstellen, dass die Symptome mindestens 72 Stunden vor der nächsten Infusion abgeklungen sind • Eine langsamere Infusionsgeschwindigkeit in Erwägung ziehen² • Patienten nach der Infusion beobachten^{5, 6} • Falls ein CRS vom Schweregrad ≥ 3 bei der nachfolgenden Infusion erneut auftritt, ist die Infusion sofort zu beenden und Columvi dauerhaft abzusetzen

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 3

Fortsetzung der Tabelle

Schweregrad ¹	CRS-Behandlung	Für die nächste geplante Infusion von Columvi
Grad 4 Fieber ≥ 38 °C und/oder Hypotonie, die eine Behandlung mit mehreren Vasopressoren (ausgenommen Vasopressin) erfordert, und/oder Hypoxie, die eine Behandlung mit Sauerstoff durch positiven Druck (z. B. CPAP, BiPAP, Intubation und mechanische Beatmung) erfordert	Wenn das CRS während oder nach der Infusion auftritt: <ul style="list-style-type: none"> • Columvi dauerhaft absetzen und Symptome behandeln • Corticosteroide verabreichen³ • Tocilizumab verabreichen⁴ 	
<p>Bei Grad 3 und Grad 4: Tocilizumab-Anwendung Innerhalb von 6 Wochen dürfen nicht mehr als 3 Dosen Tocilizumab verabreicht werden.</p> <p>Wenn keine vorherige Anwendung von Tocilizumab erfolgt ist oder wenn innerhalb der letzten 6 Wochen 1 Dosis Tocilizumab angewendet wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die erste Dosis Tocilizumab verabreichen⁴ • Wenn sich innerhalb von 8 Stunden keine Besserung einstellt oder das CRS rasch fortschreitet, die zweite Dosis Tocilizumab verabreichen⁴ • Nach 2 Dosen Tocilizumab eine alternative Anti-Zytokin-Therapie und/oder eine alternative immunsuppressive Therapie in Erwägung ziehen <p>Wenn innerhalb der letzten 6 Wochen 2 Dosen Tocilizumab angewendet wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nur eine Dosis Tocilizumab verabreichen⁴ • Wenn innerhalb von 8 Stunden keine Besserung eintritt oder das CRS rasch fortschreitet, eine alternative Anti-Zytokin-Therapie und/oder eine alternative immunsuppressive Therapie in Erwägung ziehen 		

¹ Konsensbewertungskriterien der American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) (Lee 2019).

² Die Infusionsdauer kann je nach Zyklus auf bis zu 8 Stunden verlängert werden (siehe Tabelle 2).

³ Corticosteroide (z. B. 10 mg intravenöses Dexamethason, 100 mg intravenöses Prednisolon, 1 – 2 mg/kg intravenöses Methylprednisolon pro Tag, oder Äquivalent).

⁴ Tocilizumab 8 mg/kg intravenös (maximal 800 mg), wie in der Studie NP30179 verabreicht.

⁵ In der Studie NP30179 trat ein CRS vom Schweregrad ≥ 2 nach einer Gabe von 10 mg Columvi an Tag 15 von Zyklus 1 bei 5,2% der Patienten auf, wobei die mediane Zeit bis zum Auftreten 26,2 Stunden ab Beginn der Infusion betrug (Bereich: 6,7 – 144,2 Stunden).

⁶ In der Studie NP30179 trat ein CRS vom Schweregrad ≥ 2 nach einer Gabe von 30 mg Columvi an Tag 1 von Zyklus 2 bei einem Patienten (0,8%) auf, wobei die Zeit ab Beginn der Infusion 15,0 Stunden betrug.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin > Obergrenze des Normalbereichs [Upper Limit of Normal – ULN] bis $\leq 1,5 \times$ ULN oder Aspartat-Transaminase [AST] > ULN) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Columvi wurde bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [CrCl] 30 bis < 90 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Columvi wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Columvi bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurde nicht ermittelt. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Columvi ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt.

Columvi muss vor der intravenösen Anwendung von einer medizinischen Fachkraft unter aseptischen Bedingungen verdünnt werden. Es muss als intravenöse Infusion über eine separate Infusionsleitung verabreicht werden.

Columvi darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden.

Hinweise zur Verdünnung von Columvi vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen Obinutuzumab, oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bitte entnehmen Sie spezifische Gegenanzeigen für Obinutuzumab der Fachinformation für Obinutuzumab.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

CD20-negative Erkrankung

Es liegen nur begrenzte Daten über Patienten mit CD20-negativem DLBCL vor, die mit Columvi behandelt wurden, und es ist möglich, dass Patienten mit CD20-negativem DLBCL im Vergleich zu Patienten mit CD20-positivem DLBCL einen geringeren Nutzen haben. Die potenziellen Risiken und Vorteile verbunden mit der Behandlung von Patienten mit CD20-negativem DLBCL mit Columvi sollten abgewogen werden.

Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)

Das Auftreten eines CRS, einschließlich lebensbedrohlicher Reaktionen, wurde bei Patienten berichtet, die Columvi erhielten (siehe Abschnitt 4.8).

Die häufigsten Manifestationen eines CRS waren Fieber, Tachykardie, Hypotonie, Schüttelfrost und Hypoxie. Infusionsbedingte Reaktionen sind klinisch möglicherweise nicht von Manifestationen eines CRS zu unterscheiden.

Die meisten CRS-Ereignisse traten nach der ersten Dosis von Columvi auf. Erhöhte Leberfunktionswerte (AST und Alanin-Aminotransferase [ALT] > 3 \times ULN und/oder Gesamtbilirubin > 2 \times ULN) in Verbindung mit CRS wurden nach Anwendung von Columvi berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten in Studie NP30179 wurden 7 Tage vor Beginn der Behandlung mit Columvi mit Obinutuzumab vorbehandelt; und die Patienten sollten eine Prämedikation mit einem Antipyretikum, Antihistaminikum und einem Glucocorticoid erhalten (siehe Abschnitt 4.2).

Vor der Infusion von Columvi in Zyklus 1 und 2 muss mindestens 1 Dosis Tocilizumab für die Anwendung im Falle eines CRS zur Verfügung stehen. Der Zugang zu einer weiteren Dosis Tocilizumab innerhalb von 8 Stunden nach Anwendung der vorherigen Tocilizumab-Dosis muss sichergestellt sein.

Die Patienten müssen während aller Infusionen von Columvi und für mindestens 10 Stunden nach Abschluss der ersten Infusion beobachtet werden. Vollständige In-

formationen zur Beobachtung siehe Abschnitt 4.2. Die Patienten müssen angewiesen werden, sofort einen Arzt aufzusuchen, falls zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome von CRS auftreten (siehe *Patientenpass* unten).

Die Patienten sind auf andere Ursachen von Fieber, Hypoxie und Hypotonie wie Infektionen oder Sepsis zu untersuchen. Ein CRS sollte anhand des klinischen Bildes des Patienten und gemäß dem in Tabelle 3 (Abschnitt 4.2) aufgeführten CRS-Behandlungslitfadens behandelt werden.

Patientenpass

Der verschreibende Arzt muss den Patienten über das Risiko eines CRS und die Anzeichen und Symptome eines CRS informieren. Die Patienten müssen angewiesen werden, sofort einen Arzt aufzusuchen, wenn bei ihnen Anzeichen und Symptome von CRS auftreten. Den Patienten ist der Patientenpass auszuhändigen und sie sind anzuweisen, diesen stets bei sich zu tragen. Im Patientenpass werden die Symptome eines CRS beschrieben, bei deren Auftreten der Patient umgehend einen Arzt aufsuchen sollte.

Wechselwirkung mit CYP450-Substraten

Die anfängliche Freisetzung von Zytokinen, die mit dem Beginn der Behandlung mit Columvi einhergeht, könnte CYP450-Enzyme unterdrücken und zu Schwankungen in der Konzentration von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln führen. Zu Beginn der Therapie mit Columvi sollten Patienten, die mit CYP450-Substraten mit engem therapeutischem Index behandelt werden, überwacht werden, da Schwankungen in der Konzentration von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln zu Toxizität, Wirkungsverlust oder unerwünschten Ereignissen führen können (siehe Abschnitt 4.5).

Schwerwiegende Infektionen

Bei mit Columvi behandelten Patienten sind schwerwiegende Infektionen (wie Sepsis und Pneumonie) aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8).

Columvi darf Patienten mit einer aktiven Infektion nicht verabreicht werden. Vorsicht ist geboten, wenn die Anwendung von Columvi bei Patienten mit chronischen oder rezidivierenden Infektionen in der Anamnese, bei Patienten mit Grunderkrankungen, die sie für Infektionen prädisponieren können, oder bei Patienten, die zuvor eine intensive immunsuppressive Behandlung erhalten haben, erwogen wird. Die Patienten sind vor und während der Behandlung mit Columvi auf das Auftreten möglicher bakterieller, Pilz- und neuer oder reaktiver Virusinfektionen zu überwachen und angemessen zu behandeln.

Bei einer aktiven Infektion ist Columvi vorübergehend auszusetzen, bis die Infektion abgeklungen ist. Die Patienten sind anzuweisen, einen Arzt aufzusuchen, wenn Anzeichen oder Symptome auftreten, die auf eine Infektion hindeuten.

Unter der Behandlung mit Columvi wurde febrile Neutropenie berichtet. Patienten mit febriler Neutropenie sind auf eine Infektion zu untersuchen und umgehend zu behandeln.

Tumor Flare (Schub der Tumorerkrankung)

Bei Patienten, die Columvi erhielten, wurde über Tumor Flares berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Zu den Manifestationen gehörten lokalisierte Schmerzen und Schwellungen.

Entsprechend dem Wirkmechanismus von Columvi sind Tumor Flares nach der Verabreichung von Columvi wahrscheinlich auf den Zustrom von T-Zellen in die Tumorherde zurückzuführen und können ein Fortschreiten der Erkrankung vortäuschen. Ein Tumor Flare impliziert kein Therapieversagen und stellt auch kein Fortschreiten des Tumors dar.

Es wurden keine spezifischen Risikofaktoren für Tumor Flares identifiziert. Bei Patienten mit großen Tumoren, die sich in unmittelbarer Nähe der Atemwege und/oder eines lebenswichtigen Organs befinden, besteht jedoch ein erhöhtes Risiko für Beeinträchtigungen und Morbidität aufgrund des Masseffekts infolge der Tumor Flares. Bei Patienten, die Columvi erhalten und wie klinisch indiziert behandelt werden, wird eine Überwachung und Beurteilung auf einen Tumor Flare an kritischen anatomischen Stellen empfohlen. Zur Behandlung eines Tumor Flares sind Corticosteroide und Analgetika in Erwägung zu ziehen.

Tumorlysesyndrom (tumor lysis syndrome – TLS)

Bei Patienten, die Columvi erhielten, wurde über TLS berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit großer Tumormasse, schnell proliferierenden Tumoren, Nierenfunktionsstörungen oder Dehydratation haben ein höheres Risiko für ein Tumorlysesyndrom.

Risikopatienten sind anhand geeigneter Labor- und klinischer Tests auf Elektrolytstatus, Hydrierung und Nierenfunktion engmaschig zu überwachen. Geeignete prophylaktische Maßnahmen mit antihyperurikämischen Wirkstoffen (z.B. Allopurinol oder Rasburicase) und eine angemessene Hydrierung sind vor der Obinutuzumab-Vorbehandlung und vor der Infusion von Columvi zu erwägen.

Die Behandlung eines TLS kann eine aggressive Hydrierung, die Korrektur von Elektrolytstörungen, eine antihyperurikämische Therapie und unterstützende Maßnahmen umfassen.

Immunisierung

Die Sicherheit einer Immunisierung mit Lebendimpfstoffen während oder nach einer Therapie mit Columvi wurde nicht untersucht. Eine Immunisierung mit Lebendimpfstoffen wird während einer Therapie mit Columvi nicht empfohlen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Wechselwirkungen mit Columvi über Cytochrom-P450-Enzyme, andere metabolisierende Enzyme oder Transporter sind nicht zu erwarten.

Die initiale Freisetzung von Zytokinen in Zusammenhang mit dem Beginn der Behandlung mit Columvi könnte CYP450-Enzyme unterdrücken. Das höchste Risiko einer Arzneimittelwechselwirkung besteht im Zeitraum von einer Woche nach jeder der ersten beiden Dosen von Columvi (d.h. an Tag 8 und 15 von Zyklus 1) bei Patienten, die gleichzeitig CYP450-Substrate mit engem therapeutischem Index erhalten (z.B. Warfarin, Cyclosporin). Bei Einleitung einer Therapie mit Columvi sind Patienten, die mit CYP450-Substraten mit engem therapeutischem Index behandelt werden, engmaschig zu überwachen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption

Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Columvi und für mindestens 2 Monate nach der letzten Dosis von Columvi äußerst zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Columvi bei Schwangeren vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3).

Glofitamab ist ein Immunglobulin G (IgG). Es ist bekannt, dass IgG die Plazenta passiert. Aufgrund seines Wirkmechanismus ist es wahrscheinlich, dass Glofitamab bei Verabreichung an Schwangere zu einer B-Zell-Depletion beim Fötus führt.

Columvi wird während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Kontrazeption anwenden, nicht empfohlen. Patientinnen, die Columvi erhalten, müssen über die potenzielle Schädigung des Fötus aufgeklärt werden. Patientinnen sind anzuweisen, bei Eintritt einer Schwangerschaft den behandelnden Arzt zu kontaktieren.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Glofitamab in die Muttermilch übergeht. Es wurden keine Studien durchgeführt, um die Auswirkungen von Glofitamab auf die Milchproduktion oder sein Vorhandensein in der Muttermilch zu untersuchen. Es ist bekannt, dass humanes IgG in der Muttermilch vorhanden ist. Das Potenzial für eine Resorption von Glofitamab und das Potenzial für Nebenwirkungen beim gestillten Säugling sind nicht bekannt. Frauen sind anzuweisen, während der Behandlung mit Columvi und für die Dauer von 2 Monaten nach der letzten Dosis von Columvi nicht zu stillen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen vor. Es wurden keine tierexperimentellen Untersuchungen zur Fertilität durchgeführt, um die Wirkung von Glofitamab auf die Fertilität zu beurteilen (siehe Abschnitt 5.3).



4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Columvi hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten, bei denen neurologische Nebenwirkungen und/oder Symptome eines CRS (Fieber, Tachykardie, Hypotonie, Schüttelfrost, Hypoxie) auftreten, sind anzuweisen, nicht Auto zu fahren oder Maschinen zu bedienen, bis die Symptome abgeklungen sind (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 20 %) waren Zytokin-Freisetzungssyndrom, Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie und Ausschlag.

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen, die bei ≥ 2 % der Patienten berichtet wurden, waren Zytokin-Freisetzungssyndrom (22,1 %), Sepsis (4,1 %), COVID-19 (3,4 %), Tumor Flare (3,4 %), COVID-19-Pneumonie (2,8 %), febrile Neutropenie (2,1 %), Neutropenie (2,1 %) und Pleuraerguss (2,1 %).

Bei 5,5 % der Patienten wurde Columvi aufgrund einer Nebenwirkung dauerhaft abgesetzt. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu einem dauerhaften Absetzen von Columvi führten, waren COVID-19 (1,4 %) und Neutropenie (1,4 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 4 sind Nebenwirkungen aufgeführt, die bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL auftraten, die in der Studie NP30179 mit Columvi als Monotherapie behandelt wurden (n = 145). Die Patienten erhielten im Median 5 Zyklen der Behandlung mit Columvi (Bereich: 1 – 13 Zyklen).

Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeitskategorien aufgeführt. Die folgenden Häufigkeitskategorien wurden verwendet: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 4

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)

In der Studie NP30179 trat ein CRS jeglichen Schweregrades (nach ASTCT-Kriterien) bei 67,6 % der Patienten auf, wobei ein CRS vom Schweregrad 1 bei 50,3 % der Patienten, ein CRS vom Schweregrad 2 bei 13,1 % der Patienten, ein CRS vom Schweregrad 3 bei 2,8 % der Patienten und ein CRS vom Schweregrad 4 bei 1,4 % der Patienten berichtet wurde. Ein CRS trat bei 32,4 % (47/145) der Patienten mehr als einmal auf; bei 36/47 Patienten traten nur multiple CRS-Ereignisse vom Schweregrad 1 auf. Es gab keine tödlichen Fälle von CRS. Das CRS klang bei allen Patienten bis auf einen ab.

Tabelle 4: Nebenwirkungen bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, die mit Columvi als Monotherapie behandelt wurden

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Alle Grade	Grade 3–4
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Virusinfektionen ¹	Sehr häufig	Häufig*
	Bakterielle Infektionen ²	Häufig	Häufig
	Infektionen der oberen Atemwege ³	Häufig	Sehr selten**
	Sepsis ⁴	Häufig	Häufig*
	Infektionen der unteren Atemwege ⁵	Häufig	Sehr selten**
	Pneumonie	Häufig	Gelegentlich
	Harnwegsinfektionen ⁶	Häufig	Gelegentlich
	Pilzinfektionen ⁷	Häufig	Sehr selten**
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Tumor Flare	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie	Sehr häufig	Sehr häufig
	Anämie	Sehr häufig	Häufig
	Thrombozytopenie	Sehr häufig	Häufig
	Lymphopenie	Häufig	Häufig
	Febrile Neutropenie ⁸	Häufig	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Zytokin-Freisetzungssyndrom ⁹	Sehr häufig	Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypophosphatämie	Sehr häufig	Häufig
	Hypomagnesiämie	Sehr häufig	Sehr selten**
	Hypokalzämie	Sehr häufig	Sehr selten**
	Hypokaliämie	Sehr häufig	Gelegentlich
	Hyponatriämie	Häufig	Häufig
	Tumorlysesyndrom	Häufig	Häufig
Psychiatrische Erkrankungen	Verwirrheitszustand	Häufig	Sehr selten**
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig	Sehr selten**
	Somnolenz	Häufig	Gelegentlich
	Tremor	Häufig	Sehr selten**
	Myelitis ¹⁰	Gelegentlich	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation	Sehr häufig	Sehr selten**
	Diarrhö	Sehr häufig	Sehr selten**
	Übelkeit	Sehr häufig	Sehr selten**
	Gastrointestinale Blutung ¹¹	Häufig	Häufig
	Erbrechen	Häufig	Sehr selten**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag ¹²	Sehr häufig	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Pyrexie	Sehr häufig	Sehr selten**
Untersuchungen	Erhöhte Alanin-Aminotransferase	Häufig	Häufig
	Erhöhte Aspartat-Aminotransferase	Häufig	Häufig
	Erhöhte Alkalische Phosphatase im Blut	Häufig	Häufig
	Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase	Häufig	Häufig
	Erhöhtes Bilirubin im Blut	Häufig	Gelegentlich
	Erhöhte Leberenzyme	Häufig	Häufig

* Reaktionen von Schweregrad 5 wurden berichtet. Siehe schwerwiegende Infektionen in *Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen*.

** Es wurden keine Ereignisse von Schweregrad 3–4 berichtet.

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 6

Fortsetzung der Tabelle

- ¹ Umfasst COVID-19, COVID-19-Pneumonie, Herpes Zoster, Influenza und ophthalmischen Herpes Zoster.
- ² Umfasst Infektionen durch vaskuläre Implantate, bakterielle Infektionen, Campylobacter-Infektionen, bakterielle Gallenwegsinfektionen, bakterielle Harnwegsinfektionen, Infektionen mit *Clostridium difficile*, Escherichia-Infektionen und Peritonitis.
- ³ Umfasst Infektionen der oberen Atemwege, Sinusitis, Nasopharyngitis, chronische Sinusitis und Rhinitis.
- ⁴ Umfasst Sepsis und septischen Schock.
- ⁵ Umfasst Infektionen der unteren Atemwege und Bronchitis.
- ⁶ Umfasst Harnwegsinfektionen und Harnwegsinfektionen mit Escherichia.
- ⁷ Umfasst ösophageale Candidose und orale Candidose.
- ⁸ Umfasst febrile Neutropenie und neutropenische Infektion.
- ⁹ Basierend auf der Konsensbewertung der ASTCT (Lee 2019).
- ¹⁰ Myelitis trat gleichzeitig mit CRS auf.
- ¹¹ Umfasst gastrointestinale Blutung, Dickdarmlutung und Magenblutung.
- ¹² Umfasst Ausschlag, juckenden Ausschlag, makulopapulösen Ausschlag, Dermatitis, akneähnliche Dermatitis, exfoliative Dermatitis, Erythem, Erythem der Handinnenflächen, Pruritis und erythematösen Ausschlag.

Ein Patient brach die Behandlung aufgrund von CRS ab.

Bei Patienten mit CRS waren die häufigsten Manifestationen von CRS Pyrexie (99,0 %), Tachykardie (25,5 %), Hypotonie (23,5 %), Schüttelfrost (14,3 %) und Hypoxie (12,2 %). Ereignisse von Grad 3 oder höher, die mit CRS assoziiert waren, schlossen Hypotonie (3,1 %), Hypoxie (3,1 %), Pyrexie (2,0 %) und Tachykardie (2,0 %) ein.

Ein CRS jeglichen Schweregrades trat bei 54,5 % der Patienten nach der ersten 2,5-mg-Dosis von Columvi an Tag 8 von Zyklus 1 auf, mit einer medianen Zeit bis zum Auftreten (ab Beginn der Infusion) von 12,6 Stunden (Bereich: 5,2–50,8 Stunden) und einer medianen Dauer von 31,8 Stunden (Bereich: 0,5–316,7 Stunden); bei 33,3 % der Patienten nach der 10-mg-Dosis an Tag 15 von Zyklus 1 mit einer medianen Zeit bis zum Auftreten von 26,8 Stunden (Bereich: 6,7–125,0 Stunden) und einer medianen Dauer von 16,5 Stunden (Bereich: 0,3–109,2 Stunden); und bei 26,8 % der Patienten nach der 30-mg-Dosis in Zyklus 2 mit einer medianen Zeit bis zum Auftreten von 28,2 Stunden (Bereich: 15,0–44,2 Stunden) und einer medianen Dauer von 18,9 Stunden (Bereich: 1,0–180,5 Stunden). CRS wurde bei 0,9 % der Patienten in Zyklus 3 und bei 2 % der Patienten nach Zyklus 3 berichtet.

CRS vom Schweregrad ≥ 2 trat bei 12,4 % der Patienten nach der ersten Dosis Columvi (2,5 mg) auf, mit einer medianen Zeit bis zum Auftreten von 9,7 Stunden (Bereich: 5,2–19,1 Stunden) und einer medianen Dauer von 50,4 Stunden (Bereich: 6,5–316,7 Stunden). Nach der Gabe von Columvi 10 mg an Tag 15 von Zyklus 1 verringerte sich die Inzidenz von CRS vom Schweregrad ≥ 2 bei 5,2 % der Patienten mit einer medianen Zeit bis zum Auftreten von 26,2 Stunden (Bereich: 6,7–144,2 Stunden) und einer medianen Dauer von 30,9 Stunden (Bereich: 3,7–227,2 Stunden). Ein CRS vom Schweregrad ≥ 2 trat nach einer Dosis von Columvi von 30 mg an Tag 1 von Zyklus 2 bei einem Patienten (0,8 %) auf, mit einer Zeit bis zum Auftreten von 15,0 Stunden und einer Dauer von 44,8 Stunden. Ein CRS vom Schweregrad ≥ 2 wurde über Zyklus 2 hinaus nicht berichtet.

Bei 7 (4,8 %) der 145 Patienten traten erhöhte Leberfunktionswerte (AST und ALT $> 3 \times$ ULN und/oder Gesamtbilirubin $> 2 \times$ ULN) auf, die gleichzeitig mit einem CRS (n = 6) oder einer Progression der Erkrankung (n = 1) berichtet wurden.

Von den 25 Patienten, bei denen nach der Gabe von Columvi ein CRS vom Schweregrad ≥ 2 auftrat, erhielten 22 (88,0 %) Tocilizumab, 15 (60,0 %) Corticosteroide und 14 (56,0 %) sowohl Tocilizumab als auch Corticosteroide. Zehn Patienten (40,0 %) erhielten Sauerstoff. Alle 6 Patienten (24,0 %) mit einem CRS vom Schweregrad 3 oder 4 erhielten einen einzigen Vasopressor.

Eine Hospitalisierung aufgrund eines CRS nach der Verabreichung von Columvi trat bei 22,1 % der Patienten auf und die berichtete mediane Dauer der Hospitalisierung betrug 4 Tage (Bereich: 2 bis 15 Tage).

Schwerwiegende Infektionen

In der Studie NP30179 wurden bei 15,9 % der Patienten schwerwiegende Infektionen berichtet. Die häufigsten schwerwiegenden Infektionen, die bei ≥ 2 % der Patienten berichtet wurden, waren Sepsis (4,1 %), COVID-19 (3,4 %) und COVID-19-Pneumonie (2,8 %). Infektionsbedingte Todesfälle wurden bei 4,8 % der Patienten berichtet (aufgrund von Sepsis, COVID-19-Pneumonie und COVID-19). Bei vier Patienten (2,8 %) traten schwerwiegende Infektionen gleichzeitig mit einer Neutropenie vom Schweregrad 3 oder 4 auf.

Neutropenie

Neutropenie (einschließlich erniedrigter Neutrophilenzahl) wurde bei 40,0 % der Patienten berichtet und schwere Neutropenie (Schweregrad 3 oder 4) wurde bei 29,0 % der Patienten berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Neutropenie-Ereignisses betrug 29 Tage (Bereich: 1–203 Tage). Eine länger als 30 Tage anhaltende Neutropenie trat bei 11,7 % der Patienten auf. Die Mehrzahl der Patienten mit Neutropenie (79,3 %) wurde mit Granulozyten-Koloniestimulierendem Faktor (*granulocyte colony stimulating factor* – G-CSF) behandelt. Febrile Neutropenie wurde bei 3,4 % der Patienten berichtet.

Tumor Flare (Schub der Tumorerkrankung)

Ein Tumor Flare wurde bei 11,7 % der Patienten berichtet, einschließlich eines Tumor Flares von Schweregrad 2 bei 4,8 % der

Patienten und eines Tumor Flares von Schweregrad 3 bei 2,8 % der Patienten. Es wurde über einen Tumor Flare berichtet, der bei Lymphknoten im Kopf- und Halsbereich mit Schmerzen und bei Lymphknoten im Thorax mit Symptomen von Atemnot aufgrund der Entwicklung eines Pleuraergusses einherging. Die meisten Tumor Flares (16/17) traten während Zyklus 1 auf, und nach Zyklus 2 wurden keine weiteren Tumor Flares berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Tumor Flares jeglichen Schweregrades betrug 2 Tage (Bereich: 1–16 Tage) und die mediane Dauer betrug 3,5 Tage (Bereich: 1–35 Tage).

Von den 11 Patienten, bei denen ein Tumor Flare mit einem Schweregrade von ≥ 2 auftrat, erhielten 2 Patienten (18,2 %) Analgetika, 6 Patienten (54,5 %) erhielten Corticosteroide und Analgetika einschließlich Morphinderivate, 1 Patient (9,1 %) erhielt Corticosteroide und Antiemetika und 2 Patienten (18,2 %) benötigten keine Behandlung. Alle Tumor Flares klangen ab, außer bei einem Patienten mit einem Ereignis vom Schweregrad ≥ 2 . Kein Patient brach die Behandlung aufgrund eines Tumor Flares ab.

Tumorlysesyndrom (TLS)

Ein TLS wurde bei 2 Patienten (1,4 %) berichtet und war in beiden Fällen vom Schweregrad 3. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des TLS betrug 2 Tage, die mediane Dauer 4 Tage (Bereich: 3–5 Tage).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51–59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 70
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Aus klinischen Studien liegen keine Erfahrungen mit Überdosierungen vor. Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden und es muss eine angemessene symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Substanzen, andere monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, ATC-Code: L01FX28

Wirkmechanismus

Glofitamab ist ein bispezifischer monoklonaler Antikörper, der bivalent an CD20 bindet, das auf der Oberfläche von B-Zellen

exprimiert wird, und monovalent an CD3 im T-Zell-Rezeptor-Komplex, das auf der Oberfläche von T-Zellen exprimiert wird. Durch gleichzeitige Bindung an CD20 auf der B-Zelle und CD3 auf der T-Zelle führt Glofitamab zur Bildung einer immunologischen Synapse mit nachfolgender T-Zell-Aktivierung und -Proliferation, Sekretion von Zytokinen und Freisetzung von zytolytischen Proteinen, was zur Lyse von CD20-exprimierenden B-Zellen führt.

Pharmakodynamische Wirkungen

In der Studie NP30179 hatten bereits 84 % (84/100) der Patienten vor der Vorbehandlung mit Obinutuzumab eine B-Zell-Depletion (< 70 Zellen/ μ l). Die B-Zell-Depletion erhöhte sich nach der Vorbehandlung mit Obinutuzumab auf 100 % (94/94) der Patienten – vor Beginn der Behandlung mit Columvi – und sie blieb während der Behandlung mit Columvi niedrig.

Während Zyklus 1 (Dosissteigerung) wurden 6 Stunden nach der Infusion von Columvi vorübergehende Anstiege der IL-6-Plasmaspiegel beobachtet, die 20 Stunden nach der Infusion erhöht blieben und vor der nächsten Infusion auf die Ausgangswerte zurückgingen.

Kardiale Elektrophysiologie

In der Studie NP30179 kam es bei 16/145 Patienten, die Glofitamab erhielten, nach Baseline zu einem QTc-Wert von > 450 ms. Einer dieser Fälle wurde vom Prüf- arzt als klinisch signifikant eingestuft. Kein Patient brach die Behandlung aufgrund einer QTc-Verlängerung ab.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Rezidiertes oder refraktäres DLBCL

Es wurde eine unverblindete, multizentrische Multikohortenstudie (NP30179) durchgeführt, um Columvi bei Patienten mit rezidiertem oder refraktärem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom zu untersuchen. In der einarmigen DLBCL-Monotherapie-Kohorte (n = 108) mussten Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL zuvor mindestens zwei systemische Therapielinien, einschließlich eines monoklonalen Anti-CD20-Antikörpers und eines Anthrazyklin-Wirkstoffs, erhalten haben. Patienten mit FL3b- und Richter-Transformation waren nicht geeignet. Es wurde erwartet, dass die Patienten einen CD20-positiven DLBCL aufwiesen, aber die Erfüllung der Biomarker-Kriterien war keine Voraussetzung für den Studieneinschluss (siehe Abschnitt 4.4).

Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance-Status ≥ 2 , signifikanter kardiovaskulärer Erkrankung (z. B. Herzinsuffizienz Klasse III oder IV der New York Heart Association, Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate, instabile Arrhythmien oder instabile Angina pectoris), signifikanter aktiver Lungenerkrankung, eingeschränkter Nierenfunktion (CrCl < 50 ml/min mit erhöhtem Serumkreatininspiegel), aktiver Autoimmunerkrankung, die eine immunsuppressive Therapie erfordert, aktiven Infektionen (d. h. chronisch aktive Epstein-Barr-Virus (EBV)-Infektion, akute oder chronische Hepatitis C, Hepatitis B, humanes Immundefizienz-Virus (HIV)), progressiver

multifokaler Leukoenzephalopathie, aktuellem oder früherem Zentralnervensystem(ZNS)-Lymphom oder einer ZNS-Erkrankung, Makrophagenaktivierungssyndrom/hämophagozytischer Lymphohistiozytose in der Anamnese, früherer allogener Stammzelltransplantation, früherer Organtransplantation oder hepatischer Transaminasen $\geq 3 \times$ ULN.

Alle Patienten erhielten eine Vorbehandlung mit Obinutuzumab an Tag 1 von Zyklus 1. Die Patienten erhielten 2,5 mg Columvi an Tag 8 von Zyklus 1, 10 mg Columvi an Tag 15 von Zyklus 1 und 30 mg Columvi an Tag 1 von Zyklus 2 gemäß dem Dosissteigerungsschema. Die Patienten erhielten weiterhin 30 mg Columvi an Tag 1 der Zyklen 3 bis 12. Die Dauer der einzelnen Zyklen betrug 21 Tage. Die Patienten erhielten im Median 5 Zyklen der Behandlung mit Columvi (Bereich: 1–13 Zyklen), wobei 34,7 % der Patienten 8 oder mehr Zyklen und 25,7 % der Patienten 12 Zyklen der Behandlung mit Columvi erhielten.

Die demographischen Merkmale und Krankheitscharakteristika bei Baseline waren wie folgt: medianes Alter 66 Jahre (Bereich: 21–90 Jahre), wobei 53,7 % 65 Jahre oder älter und 15,7 % 75 Jahre oder älter waren; 69,4 % waren Männer; 74,1 % waren Weiße, 5,6 % waren Asiaten und 0,9 % waren Schwarze oder Amerikaner afrikanischer Herkunft; 5,6 % waren hispanischer Herkunft oder Lateinamerikaner; und der ECOG-Performance-Status betrug 0 (46,3 %) oder 1 (52,8 %). Die meisten Patienten (71,3 %) hatten ein nicht näher spezifiziertes DLBCL, 7,4 % hatten DLBCL, das aus einem follikulären Lymphom hervorgegangen war, 8,3 % hatten ein hochgradiges B-Zell-Lymphom (HGBCL) oder eine andere Histologie, die aus einem follikulären Lymphom hervorgegangen war, 7,4 % hatten ein HGBCL und 5,6 % ein primär mediastinales B-Zell-Lymphom (PMBCL). Die mediane Anzahl vorheriger Therapielinien betrug 3 (Bereich: 2–7), wobei 39,8 % der Patienten 2 vorherige Therapielinien und 60,2 % 3 oder mehr vorherige Therapielinien erhalten hatten. Alle Patienten hatten zuvor eine Chemotherapie erhalten (alle Patienten erhielten eine Alkylatortherapie und 98,1 % der Patienten eine Anthrazyklin-Therapie) und alle Patienten hatten zuvor eine monoklonale Anti-CD20-Antikörpertherapie erhalten; 35,2 % der Patienten hatten zuvor eine CAR-T-Zell-Therapie erhalten und 16,7 % der Patienten hatten eine autologe Stammzelltransplantation erhalten. Bei den meisten Patienten (89,8 %) lag eine refraktäre Erkrankung vor, 60,2 % der Patienten hatten eine primär refraktäre Erkrankung und 83,3 % der Patienten erwiesen sich als refraktär gegenüber ihrer letzten vorangegangenen Therapie.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Rate des vollständigen Ansprechens (*complete response* – CR), beurteilt durch einen unabhängigen Prüfungsausschuss (*independent review committee* – IRC) anhand der Lugano-Kriterien von 2014. Die gesamte mediane Nachbeobachtungsdauer betrug 15 Monate (Bereich: 0–21 Monate). Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte umfassten die Gesamtansprechrate (*overall response rate* – ORR), die Dauer des Ansprechens

(*duration of response* – DOR), die Dauer des vollständigen Ansprechens (*duration of complete response* – DOCR) und die Zeit bis zum ersten vollständigen Ansprechen (*time to first complete response* – TFCR), beurteilt durch das IRC.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 5

Die mediane Nachbeobachtungszeit für DOR betrug 12,8 Monate (Bereich: 0–20 Monate).

Immunogenität

Von den 418 Patienten in der Studie NP30179 waren nur zwei Patienten (0,5 %) zu Studienbeginn Anti-Glofitamab-Antikörper-negativ und wurden nach der Behandlung positiv. Aufgrund der begrenzten Anzahl von Patienten mit Antikörpern gegen Glofitamab können keine Schlussfolgerungen über einen möglichen Einfluss der Immunogenität auf die Wirksamkeit oder Sicherheit gezogen werden.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Columvi eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung von reifen B-Zell-Neoplasien gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Bedingte Zulassung

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht kompartimentelle Analysen weisen darauf hin, dass die Serumkonzentration von Glofitamab am Ende der Infusion den maximalen Wert (C_{max}) erreicht und dass die Abnahme biexponentiell verläuft. Glofitamab zeigt über den untersuchten Dosisbereich (0,005–30 mg) hinweg und unabhängig vom Zeitpunkt eine lineare und zur applizierten Dosis proportionale Pharmakokinetik.

Resorption

Columvi wird als intravenöse Infusion verabreicht. Die maximale Konzentration von Glofitamab (C_{max}) wurde am Ende der Infusion erreicht.

Verteilung

Nach intravenöser Verabreichung betrug das zentrale Verteilungsvolumen 3,33 l, und lag damit nahe am Gesamt-Serumvolumen. Das periphere Verteilungsvolumen betrug 2,18 l.

Biotransformation

Die Metabolisierung von Glofitamab wurde nicht untersucht. Antikörper werden hauptsächlich über den Katabolismus eliminiert.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Wirksamkeit bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL

Wirksamkeitsendpunkte	Columvi n = 108
Vollständiges Ansprechen (CR)	
Patienten mit vollständigem Ansprechen, n (%)	38 (35,2)
95-%-KI	[26,24; 44,96]
Gesamtansprechrates (ORR)	
Patienten mit CR oder PR, n (%)	54 (50,0)
95-%-KI	[40,22; 59,78]
Dauer des vollständigen Ansprechens (DOCR)¹	
Mediane DOCR, Monate [95-%-KI]	NE [18,4; NE]
Bereich, Monate	0 ² –20 ²
12-Monats-DOCR, % [95-%-KI] ³	74,6 [59,19; 89,93]
Dauer des Ansprechens (DOR)⁴	
Mediane Dauer, Monate [95-%-KI]	14,4 [8,6; NE]
Bereich, Monate	0 ² –20 ²
Zeit bis zum ersten vollständigen Ansprechen (TFCR)	
Mediane TFCR, Tage [95-%-KI]	42 [41; 47]
Bereich, Tage	31–308

KI = Konfidenzintervall; NE = nicht schätzbar (not estimable); PR = *partial response* – partielles Ansprechen.

Die Hypothese wurden am primären Endpunkt, der vom IRC beurteilten CR-Rate, getestet.

¹ DOCR ist definiert als Datum des ersten vollständigen Ansprechens bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod jeglicher Ursache.

² Zensierte Beobachtungen.

³ Ereignisfreie Raten basierend auf Kaplan-Meier-Schätzungen.

⁴ DOR ist definiert als Datum des ersten Ansprechens (PR oder CR) bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod jeglicher Ursache.

Elimination

Die Serumkonzentration-Zeit-Daten von Glofitamab werden durch ein populationspharmakokinetisches Modell mit zwei Kompartimenten und sowohl einer zeitunabhängigen als auch einer zeitvariablen Clearance beschrieben.

Der zeitunabhängige Clearance-Pfad wurde auf 0,602 l/Tag und der initiale zeitvariable Clearance-Pfad auf 0,396 l/Tag geschätzt, mit einer exponentiellen Abnahme im Zeitverlauf ($K_{des} \sim 0,445/\text{Tag}$). Die geschätzte Halbwertszeit der Abnahme vom anfänglichen Gesamtclearance-Wert bis zur zeitunabhängigen Clearance wurde auf 1,56 Tage geschätzt.

Basierend auf der populationspharmakokinetischen Analyse beträgt die effektive Halbwertszeit in der linearen Phase (d. h. nachdem der Beitrag der zeitvariablen Clearance auf einen vernachlässigbaren Wert geschrumpft ist) 6,54 Tage (95-%-KI: 3,74; 9,41).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Basierend auf der populationspharmakokinetischen Analyse wurden keine Unterschiede in der Glofitamab-Exposition von Patienten, die 65 Jahre oder älter waren, und von Patienten, die jünger als 65 Jahre waren, festgestellt.

Nierenfunktionsstörung

Die populationspharmakokinetische Analyse von Glofitamab zeigte, dass die Kreatinin-Clearance keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Glofitamab hat. Die Pharma-

kokinetik von Glofitamab bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl 30 bis < 90 ml/min) war ähnlich wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Columvi wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht.

Leberfunktionsstörung

Populationspharmakokinetische Analysen zeigten, dass eine leichte Leberfunktionsstörung keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Glofitamab hat. Die Pharmakokinetik von Glofitamab bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin > ULN bis ≤ 1,5 × ULN oder AST > ULN) war ähnlich wie bei Patienten mit normaler Leberfunktion. Columvi wurde bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

Auswirkungen von Alter, Geschlecht und Körpergewicht

Es wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Glofitamab in Bezug auf Alter (21 Jahre bis 90 Jahre), Geschlecht und Körpergewicht (31 kg bis 148 kg) beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine Studien zum kanzerogenen und mutagenen Potenzial von Glofitamab durchgeführt.

Fertilität

Es wurden keine tierexperimentellen Untersuchungen zur Fertilität durchgeführt, um die Wirkung von Glofitamab zu beurteilen

Reproduktionstoxizität

Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität durchgeführt, um die Wirkung von Glofitamab zu beurteilen. Aufgrund der geringen plazentaren Übertragung von Antikörpern während des ersten Trimesters, des Wirkmechanismus von Glofitamab (B-Zell-Depletion, zielabhängige T-Zell-Aktivierung und Zytokin-Freisetzung), der verfügbaren Sicherheitsdaten zu Glofitamab und Daten zu anderen Anti-CD20-Antikörpern ist das Risiko einer Teratogenität gering. Eine anhaltende B-Zell-Depletion kann zu einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen führen, die zu einem Verlust des Fötus führen können. Ein vorübergehendes CRS im Zusammenhang mit der Verabreichung von Columvi kann ebenfalls dem Fötus schaden (siehe Abschnitt 4.6).

Systemische Toxizität

In einer Studie an Cynomolgus-Affen kam es bei Tieren, die nach einmaliger intravenöser Gabe von Glofitamab (0,1 mg/kg) ohne Obinutuzumab-Vorbehandlung ein schweres CRS aufwiesen, zu Erosionen im Gastrointestinaltrakt und inflammatorischen Zellinfiltrationen in der Milz und in den Sinusoiden der Leber sowie gelegentlich in einigen anderen Organen. Diese inflammatorischen Zellinfiltrationen traten wahrscheinlich sekundär zu einer zytokininduzierten Immunzellaktivierung auf. Die Vorbehandlung mit Obinutuzumab führte zu einer Abschwächung der Glofitamab-induzierten Zytokin-freisetzung und der damit verbundenen unerwünschten Wirkungen durch B-Zell-Depletion im peripheren Blut und im Lymphgewebe. Dies ermöglichte mindestens 10-mal höhere Glofitamab-Dosierungen (1 mg/kg) bei Cynomolgus-Affen, was bei der empfohlenen Dosis von 30 mg zu einer C_{max} von bis zum 3,74-fachen der menschlichen C_{max} führte.

Alle Feststellungen bei Glofitamab wurden als pharmakologisch vermittelte Wirkungen betrachtet und waren reversibel. Es wurden keine Studien über mehr als 4 Wochen durchgeführt, da Glofitamab bei Cynomolgus-Affen stark immunogen war und einen Expositionsverlust sowie einen Verlust der pharmakologischen Wirkung zur Folge hatte.

Da alle rezidivierten oder refraktären DLBCL-Patienten, die behandelt werden sollen, zuvor eine Anti-CD20-Behandlung erhalten haben, werden die meisten von ihnen vor der Behandlung mit Obinutuzumab wahrscheinlich niedrige Spiegel von zirkulierenden B-Zellen aufweisen, die auf die Restwirkung einer früheren Anti-CD20-Therapie zurückzuführen sind. Daher entspricht das Tiermodell ohne vorheriger Rituximab- (oder anderer anti-CD20-) Behandlung möglicherweise nicht vollständig dem klinischen Kontext.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Histidin
- Histidinhydrochlorid-Monohydrat
- Methionin
- Saccharose



Polysorbat 20 (E 432)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

30 Monate

Verdünnte Lösung zur intravenösen Infusion

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für maximal 72 Stunden bei 2 °C bis 8 °C und für 24 Stunden bei 30 °C, gefolgt von einer maximalen Infusionszeit von 8 Stunden, nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht soll die verdünnte Lösung sofort verwendet werden. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortung für die Lagerungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung beim Anwender und diese sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten, aseptischen Bedingungen vorgenommen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren.
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Columvi 2,5 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2,5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer 6-ml-Durchstechflasche (farbloses Glas, Typ I) mit Stopfen (Butyl-Gummi).
Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

Columvi 10 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer 15-ml-Durchstechflasche (farbloses Glas, Typ I) mit Stopfen (Butyl-Gummi).
Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise zur Verdünnung

- Columvi enthält kein Konservierungsmittel und ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt
- Columvi muss vor der intravenösen Verabreichung von medizinischem Fachpersonal unter aseptischen Bedingungen verdünnt werden.
- Vor der Verabreichung muss die Durchstechflasche mit Columvi visuell auf Partikel oder Verfärbung überprüft werden. Columvi ist eine klare, farblose Lösung. Wenn die Lösung trüb oder verfärbt ist

Tabelle 6: Verdünnung von Columvi für die Infusion

Zu verabreichende Dosis von Columvi	Größe des Infusionsbeutels	Zu entnehmendes und zu verwerfendes Volumen der 9-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9%) oder der 4,5-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung (0,45%) für Injektionszwecke	Menge des hinzuzufügenden Konzentrats von Columvi
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

oder sichtbare Partikel enthält, die Durchstechflasche verwerfen.

- Mit einer sterilen Nadel und Spritze das entsprechende Volumen der 9-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9%) oder 4,5-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung (0,45%), wie in Tabelle 6 beschrieben, aus dem Infusionsbeutel entnehmen und verwerfen.
- Für die vorgesehene Dosis das erforderliche Volumen des Konzentrats von Columvi mit einer sterilen Nadel und Spritze aus der Durchstechflasche entnehmen und im Infusionsbeutel (siehe Tabelle 6) verdünnen. In der Durchstechflasche verbliebene Reste entsorgen.
- Die finale Glofitamab-Konzentration nach Verdünnung muss 0,1 mg/ml bis 0,6 mg/ml betragen.
- Den Infusionsbeutel zum Mischen der Lösung vorsichtig umdrehen, um übermäßige Schaumbildung zu vermeiden. Nicht schütteln.
- Den Infusionsbeutel auf Partikel inspizieren und gegebenenfalls verwerfen.
- Vor Beginn der intravenösen Infusion sollte der Inhalt des Infusionsbeutels Raumtemperatur (25 °C) erreicht haben.

Siehe Tabelle 6

Da andere Lösungsmittel nicht geprüft wurden, darf Columvi nur mit 9-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9%) oder 4,5-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung (0,45%) verdünnt werden.

Nach Verdünnung mit 9-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9%) ist Columvi mit intravenösen Infusionsbeuteln kompatibel, die aus Polyvinylchlorid (PVC), Polyethylen (PE), Polypropylen (PP) oder PVC-freiem Polyolefin bestehen. Nach Verdünnung mit 4,5-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung (0,45%) ist Columvi kompatibel mit intravenösen Infusionsbeuteln aus PVC.

Es wurden keine Inkompatibilitäten bei Infusionssets mit Produktkontaktflächen aus Polyurethan (PUR), PVC oder PE und Inline-Filtermembranen aus Polyethersulfon (PES) oder Polysulfon beobachtet. Die Verwendung von Inline-Filtermembranen ist optional.

Beseitigung

Die Columvi Durchstechflasche ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
7. Juli 2023

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Telefon (07624) 14-0
Telefax (07624) 1019

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt