

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

22. November 2023

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V**

Glofitamab

**veröffentlicht am 1. November 2023
Vorgangsnummer 2023-08-01-D-963
IQWiG Bericht Nr. 1669**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Glofitamab (Columvi®)
 - 4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 - 4.2. Studien
 - 4.3. Endpunkte
 - 4.3.1. Mortalität
 - 4.3.2. Morbidität
 - 4.3.2.1. Ereignisfreies Überleben
 - 4.3.2.2. Remissionsrate
 - 4.3.2.3. Lebensqualität
 - 4.3.2.4. Nebenwirkungen
 - 4.4. Bericht des G-BA
 - 4.5. Bericht des IQWiG
5. Kombinationstherapie
6. Diskussion
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Mit dem Verfahren zu Glofitamab (Columvi®) beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) wird ein weiteres, neues Arzneimittel für die Therapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit aggressiven B-Zell-Lymphomen bewertet. Glofitamab ist zugelassen zur Therapie des DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien. Das Verfahren wird im Rahmen seines Status als Medikament für seltene Erkrankungen (Orphan-Drug-Status) durchgeführt. Der Bericht wurde vom G-BA erstellt. Der pharmazeutische Unternehmer sieht einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Der Bericht des G-BA enthält keinen Vorschlag zur Kategorisierung des Zusatznutzens. Unsere Anmerkungen sind:

- Aufgrund des Orphan-Drug-Status wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Behandlungsstandard als Basis der vergleichenden Bewertung eines neuen Arzneimittels bei Pat. mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Vortherapien ist eine Behandlung nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung der aktuellen Neuzulassungen wirksamer Arzneimittel.
- Für die frühe Nutzenbewertung liegen Daten der Phase-I/II-Studie NP30179 mit 155 Pat. vor. Im Dossier wurden 115 Pat. mit zulassungskonformer Dosierung von Glofitamab ausgewertet.
- Glofitamab führte zu einer Rate kompletter Remissionen von 37,7%, einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 10,2 Monaten und einer Überlebensrate von 37,8% nach 24 Monaten.
- Die meisten, schweren Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 waren hämatologisch. Ein Zytokin-Release-Syndrom (CRS) wurde bei 21% der Pat. dokumentiert, neurologische Ereignisse bei 15% der Pat. auf.
- Entsprechend der Fachinformation ist eine Vortherapie mit Obinutuzumab erforderlich. Ob es sich hierbei um eine Kombinationstherapie im juristischen Sinne handelt, ist nicht Gegenstand dieser medizinischen Stellungnahme.

Glofitamab ist ein bispezifischer Antikörper mit kurativem Potenzial bei etwa einem Drittel von Pat. mit rezidiviertem / refraktärem DLBCL nach mindestens 2 systemischen Vortherapien. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens ist auf Basis der vorliegenden Daten nicht möglich.

2. Einleitung

Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom ist die häufigste Neoplasie des lymphatischen Systems. Es geht von reifen B-Zellen aus und führt unbehandelt rasch zum Tode [1, 2]. Charakteristisch sind rasch progrediente Lymphknotenvergrößerungen und/oder extranodale Manifestationen sowie Allgemeinsymptome (B-Symptomatik). Die individuelle Prognose kann mit Hilfe des Internationalen Prognostischen Index (IPI) abgeschätzt werden.

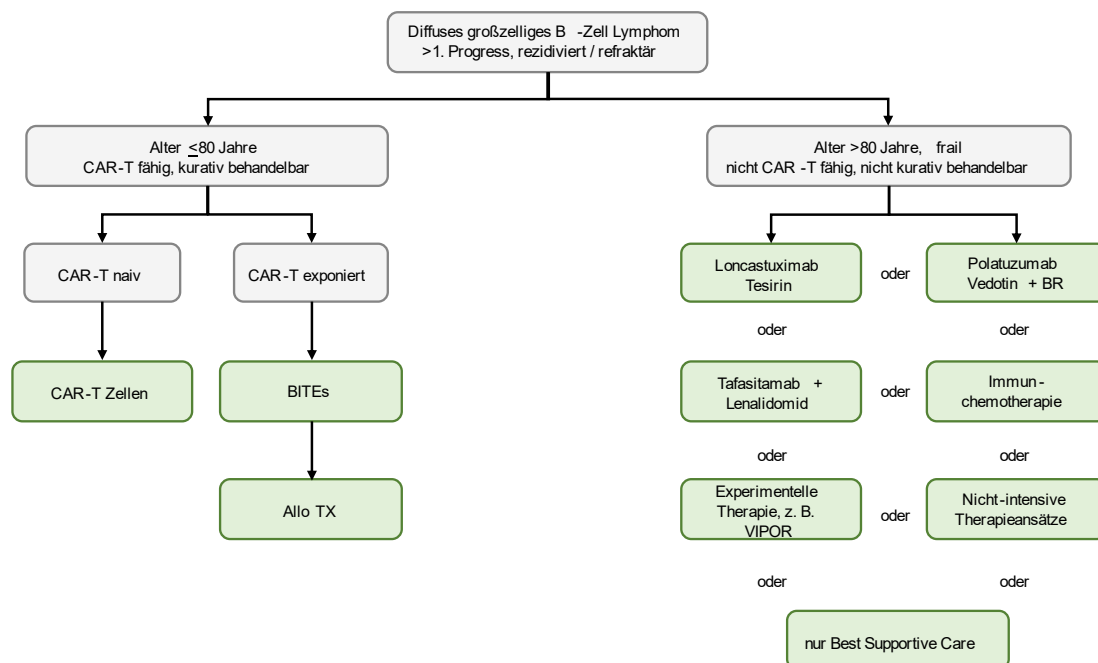
In der aktuellen WHO-Klassifikation werden unterschieden [3]:

- DLBCL (Diffuse Large B Cell Lymphoma) not otherwise specified (NOS)
- DLBCL/HGBL (High-Grade B-Cell Lymphoma) mit *MYC* und *BCL2* Rearrangement.

3. Stand des Wissens

Der Therapieanspruch beim DLBCL ist kurativ. Bisherige, kurative Optionen im Rezidiv oder bei Refraktärität nach mindestens zwei Therapien sind der Einsatz von CAR-T-Zellen, sowie die Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation. Die Therapieoptionen sind graphisch in der Abbildung dargestellt [1]:

Therapie des DLBCL nach 2 vorherigen Behandlungslinien



Glofitamab ist ein bispezifischer Anti-CD20/CD3-Antikörper. Er besitzt drei Antigen-bindende Fragmente (Fab-Fragmente): zwei Fab-Fragmente, die bivalent an das B-Zell-Antigen CD20 mit hoher Affinität binden und ein Fab-Fragment, das monovalent an das T-Zell-Antigen CD3 ϵ mit geringerer Affinität bindet.

Glofitamab wird intravenös appliziert:

Zyklus 1	Tag 1	Obinutuzumab 1000 mg
	Tag 8	Glofitamab 2,5 mg
	Tag 15	Glofitamab 10 mg
Zyklus 2 - 12	Tag 1	Glofitamab 30 mg

Daten zur Wirksamkeit von Glofitamab beim r/r DLBCL sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Glofitamab beim rezidierten / refraktären DLBCL

Studie / Register	Patienten- gruppe	Kon- trolle	Neue Therapie	N ¹	CRR ²	ORR ³	PFÜ ⁴	ÜL ⁵
NP30179, Dickinson et al., 2022 [4] Dossier	DLBCL ⁶ , Dos- sier ⁷	-	Glofitamab	115	37,7 ⁷	51,8	3,8	10,2
	DLBCL, alle	-	Glofitamab	154	39	52	4,9	11,5

¹ N – Anzahl Pat.; ² CRR – Rate kompletter Remissionen, in %; ³ ORR – Ansprechrate, in %; ⁴ PFÜ – progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; ⁵ ÜL – Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; ⁶ DLBCL – diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; ⁷ Behandlung mit der zulassungskonformen Dosierung von Glofitamab; ⁸ **Ergebnis für neue Therapie**;

Glofitamab wurde im Juni 2023 von der FDA, im Juli 2023 für die EU zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Glofitamab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Entsprechend dem Status eines Arzneimittels für seltene Erkrankungen (Orphan-Drug-Status) wurde vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Geeignet zum Vergleich bei Pat. mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Diese beinhaltet:

- CAR-T-Zellen, wenn nicht vorher eingesetzt
- Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation
- Loncastuximab Tesirin
- Tafasitamab + Lenalidomid
- Polatumumab Vedotin + Bendamustin / Rituximab
- Immunchemotherapie, z. B. Gemcitabin / Oxaliplatin / Rituximab (R-GemOx)
- nicht-intensive Therapieansätze,

jeweils in Kombination mit Best Supportive Care.

4. 2. Studien

Basis der Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische Phase I/II-Studie NP30179. Primärer Endpunkt war die Rate kompletter Remissionen. Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt. Die Daten des Dossiers beruhen auf den Datenschnitten vom 14. 9. 2021, vom 15. 6. 2022 und vom 10. 10. 2022.

Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [4].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Heilung und lange Überlebenszeit sind die entscheidenden, patientenrelevanten Endpunkte bei Pat. mit DLBCL. Die mediane Überlebenszeit lag bei 10,2 Monaten.

Die Überlebensrate der im Dossier ausgewerteten Patientenpopulation betrug nach 24 Monaten 37,8 Monate. Hier zeigt die Kaplan-Meier-Kurve nach 18 Monaten ein Plateau.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Glofitamab führte zu einem medianen, progressionsfreien Überleben von 3,8 Monaten. Die PFÜ-Rate der im Dossier ausgewerteten Patientenpopulation lag nach 12 Monaten bei 34,8 %, nach 24 Monaten bei 23,8 %.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate/Remissionsdauer

Die Rate kompletter Remissionen war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Sie lag in der Kohorte des Dossiers bei 37,7%. Im Gesamtkollektiv der publizierten Studie betrug die Rate 39%.

Die gesamte Ansprechrate lag bei 52%.

4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der validierten Fragebögen E-ORTC QLQ-C30 und FACT-LymS erhoben. In den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 wurde bei 22,8 – 47,8% der Pat. eine signifikante Verschlechterung dokumentiert, im FACT-LymS bei 17,4%.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 lag unter Glofitamab bei 56%. Die häufigsten Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 waren Neutropenie (27%), Thrombozytopenie (6%) und Anämie (8%).

Ein Zytokin-Release-Syndrom wurde bei 63-66% in der Primärpublikation beschrieben, abhängig vom verwendeten Diagnose-Instrument. Bei 21% der Pat. trat ein CRS im Grad ≥ 2 dokumentiert. Ein Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse ist mit 9% dokumentiert.

4. 4. Bericht des G-BA

Der Bericht des G-BA ist deskriptiv. Er enthält keinen Vorschlag zum Zusatznutzen.

4. 5. Bericht des IQWiG

Die Zahl der Pat. in Deutschland wird auf 1.353–1.789/Jahr geschätzt.

5. Kombinationstherapie

Es werden keine für eine Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln benannt.

6. Diskussion

Mit Glofitamab steht ein weiteres Arzneimittel beim rezidivierten / refraktären, diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom zur Verfügung. Im Kontext der weiteren Zulassungen neuer Arzneimittel beim DLBCL sind folgende Aspekte zu diskutieren:

Endpunkte

Primärer Studienendpunkt war die Rate kompletter Remissionen. Das ist für eine explorative Phase I/II-Studie angemessen. Für die Pat. ist das Erreichen einer kompletten Remission in dieser Therapiesituation ein wertvoller Parameter.

In der langfristigen Bewertung ist die langfristige Überlebens- und damit die potenzielle Heilungsrate entscheidend. Hierzu ist das Erreichen einer kompletten Remission unabdingbar. Kritisch ist allerdings anzumerken, dass detaillierte Daten zur Postprogressionstherapie im Dossier fehlen. Auch fehlen Daten aus indirekten Vergleichen mit bereits zugelassenen Arzneimitteln in dieser Indikation.

Primärer Studienendpunkt war die Rate kompletter Remissionen. Das ist für eine explorative Phase I/II-Studie angemessen, nicht aber für eine Studie, die einen Standard in der Therapie des rezidivierten / refraktären DLBCL setzen soll. In der aktuellen Versorgungssituation ist die langfristige Überlebens-

und damit die potenzielle Heilungsrate entscheidend. Hier sind die jetzt vorliegenden Daten von Glofitamab vielversprechend, es deutet sich ein Plateau der Überlebensrate zwischen 30 und 40% an.

Kritisch ist allerdings anzumerken, dass detaillierte Daten zur Postprogressionstherapie im Dossier fehlen. Auch fehlen Daten aus indirekten Vergleichen mit bereits zugelassenen Arzneimitteln in dieser Indikation.

Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsspektrum entspricht anderen Arzneimitteln der Immuntherapie mit B-Zell-Antigenen als Therapieziel. Die Raten von Zytokinfreisetzungssyndromen (CRS) und neurologischer Nebenwirkungen (ICANS) liegen unterhalb von Studien zu CAR-T-Zellen. Eine Rolle kann hier die Vortherapie mit Obinutuzumab spielen. In der Zulassungsstudie erhielten alle Pat. eine einmalige Vortherapie mit 1000 mg Obinutuzumab 7 Tage vor der ersten Gabe von Glofitamab. Ziel der Vortherapie ist die Prophylaxe des CRS.

Aktuell hat sich die Durchführung der Vortherapie mit Obinutuzumab als regulatorische und erstattungsrechtliche Herausforderung erwiesen. In der Zulassungsstudie wurde Obinutuzumab obligat eingesetzt. Es ist aber in dieser Indikation von der European Medicine Agency (EMA) nicht zugelassen. Eine entsprechende Indikationserweiterung wird derzeit vom pU nicht angestrebt. Der Nutzen der Obinutuzumab-Vortherapie oder alternative Konzepte der CRS-Prophylaxe wie die Gabe von hochdosiertem Dexamethason oder von Rituximab wurden in der Zulassungsstudie nicht geprüft.

Glofitamab ist eine Erweiterung der Therapieoptionen bei Pat. mit rezidiviertem/refraktärem DLBCL.

7. Literatur

1. Lenz G et al.: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, Update 2023. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@_@view/html/index.html
2. Leitlinienprogramm Onkologie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten. Oktober 2022. https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OLI_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-PatientInnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf
3. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al.: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36:1703-1719, 2022. DOI: [10.1038/s41375-022-01620-2](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2)
4. Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F et al. : Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 387 :2220-2231, 2022. DOI: [10.1056/NEJMoa2206913](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206913)

Stellungnehmer

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Peter Borchmann (Universitätsklinikum Köln, Klinik I für Innere Medizin, Köln), Prof. Dr. Peter Dreger (Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik V, Sektion Stammzelltransplantation, Heidelberg) und Prof. Dr. Georg Lenz (Universitätsklinikum Münster, Medizinische Klinik A, Münster) erarbeitet.