

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Glofitamab (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, nach ≥ 2
Vortherapien)

Vom 1. Februar 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. Februar 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ BX) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Glofitamab wie folgt ergänzt:**

Glofitamab

Beschluss vom: 1. Februar 2024
In Kraft getreten am: 1. Februar 2024
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 7. Juli 2023):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 1. Februar 2024):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Glofitamab ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Glofitamab:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine Daten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine Daten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine Daten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine Daten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie NP30179

- offene, einarmige Phase-I/II-Dosis-Eskalations- und Dosis-Expansions-Studie
- relevante Teilpopulation: Kohorten D2 (ausschließlich Subkohorte 2 [Sub.2]), D3 und D5, die gemäß der Zulassung bzw. Fachinformation das Anwendungsgebiet umfassen und das entsprechende Dosisschema von Glofitamab, eine Vorbehandlung mit Obinutuzumab sowie die Prämedikation und Prophylaxe für das Zytokin-Freisetzungs-Syndrom erhielten.
- Datenschnitt: 2. Datenschnitt vom 15. Juni 2022

Mortalität

Endpunkt	Glofitamab	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Gesamtüberleben		
Tod jeglicher Ursache	115 ^a	65 (56,5)
		Kaplan-Meier-Schätzer (%) [95%-KI] ^b
Zu Monat 12	115	48,7 [39,2; 58,2]
Endpunkt	N	Mediane Überlebenszeit (in Monaten) [95 % KI] ^c
	115	10,2 [7,5; 15,7]

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. November 2023) sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt	Glofitamab	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) Medianes PFS (IRC) in Monaten [95 %-KI] ^d
Progressionsfreies Überleben (PFS)^e		
	115	74 (64,3) 3,8 [3,3; 7,6]
		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95%-KI]
Tumoransprechen (vollständiges Ansprechen bewertet durch IRC mittels Lugano-Kriterien (2014))^{f,g,h} (ergänzend dargestellt)		
CR erreicht	155	62 (40,0) [32,2; 48,2] ⁱ
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)		
		<i>Es liegen keine verwertbaren Daten vor.</i>

Lebensqualität

Endpunkt	Glofitamab	
	N	
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)		
		<i>Es liegen keine verwertbaren Daten vor.</i>
FACT-LymS		
		<i>Es liegen keine verwertbaren Daten vor.</i>

Nebenwirkungen

Endpunkt	Glofitamab	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)		
	154 ^k	152 (98,7) ^m
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)^j		
	154 ^k	75 (48,7) ^m
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)^l		
	154 ^k	99 (64,3) ^m

Endpunkt	Glofitamab	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen		
	154 ^k	14 (9,1) ^m
SUE mit Inzidenz ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten nach Systemorganklasse (SOC)		
Erkrankungen des Immunsystems	154 ^k	34 (22,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	154 ^k	28 (18,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	154 ^k	10 (6,5)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	154 ^k	8 (5,2)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) mit Inzidenz ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten nach Systemorganklasse (SOC)		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	154 ^k	54 (35,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	154 ^k	26 (16,9)
Untersuchungen	154 ^k	18 (11,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	154 ^k	17 (11,0)
<p>a. ITT-Population der gepoolten Kohorten D2 [Sub.2] und D3</p> <p>b. 95%-KI: Greenwood Formel.</p> <p>c. 95%-KI: Brookmeyer und Crowley.</p> <p>d. Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: Brookmeyer und Crowley</p> <p>e. Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</p> <p>f. Primärer Endpunkt. Bewertet durch IRC gemäß Lugano-Kriterien (Lugano Klassifikation, Cheson et al. 2014).</p> <p>g. Personen, bei denen die PET-CT-Bewertung fehlt oder nicht vorliegt, werden als Non-Responder eingestuft (N = 75 [48,4 %]).</p> <p>h. Population D2 [Sub.2], D3 und D5</p> <p>i. 95%-KI nach Clopper-Pearson-Methode.</p> <p>j. Nach einem Zeitraum von 90 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments sollte das Prüfpersonal alle Todesfälle, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse oder andere bedenkliche unerwünschte Ereignisse melden, von denen angenommen wird, dass sie mit der vorherigen Behandlung mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehen. Allerdings ist das Prüfpersonal nicht verpflichtet, die Personen nach dem Ende des Meldezeitraums für unerwünschte Ereignisse (definiert als 90 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer anderen Anti-Krebstherapie, je nachdem, was zuerst eintritt) aktiv auf unerwünschte Ereignisse zu überwachen.</p> <p>k. Sicherheitspopulation (D2 [Sub.2], D3 und D5): N = 154. Diese umfasst alle Personen, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments (Obinutuzumab oder Glofitamab) erhalten haben. Die Sicherheitspopulation umfasst in der Kohorte D3 eine R/R-FL-Person, die irrtümlich in diese Kohorte aufgenommen wurde und schließt eine Person aus, welche keine Studienbehandlung mit Gpt oder Glofitamab erhalten hat (irrtümlich eingeschrieben).</p> <p>l. UE, unabhängig vom Zusammenhang mit dem Studienmedikament, wurden bis 90 Tage nach der letzten Gabe von Glofitamab gemeldet.</p> <p>m. Datenschnitt vom 10.10.2022</p>		

Verwendete Abkürzungen:

ASTCT: American Society for Blood and Marrow Transplantation; CR = Komplettes Ansprechen; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30; FACT-LymS = Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subskala; IRC = Unabhängiges Bewertungskomitee; ITT = Intention to treat; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; PFS: Progressionsfreies Überleben; SOC: Systemorganklasse (MedDRA)

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien

ca. 1360 – 1900 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Columvi (Wirkstoff: Glofitamab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. Dezember 2023):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/columvi-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Glofitamab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inkl. Patientenausweis) enthält, zur Verfügung zu stellen.

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zum Zytokin-Freisetzungssyndrom.

In der pivotalen Studie NP30179 wurden nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die zum Zeitpunkt der Studiendurchführung keine verfügbaren Behandlungsoptionen, die das Überleben verlängern würden, zur Verfügung standen.

Obinutuzumab ist nicht zur Vorbehandlung vor Beginn einer Therapie mit Glofitamab zugelassen. Der Zulassungsantrag wurde zurückgezogen. Obinutuzumab ist für diese Indikation nicht erstattungsfähig.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Glofitamab	159 875,24 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	36,06 € - 38,93 €
Gesamt	159 911,30 € - 159 914,17 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2024)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Glofitamab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	Zyklus 1: 2 Zyklen 2 – 12: 1	13	1 300 €

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 1. Februar 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 1. Februar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken