

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Glofitamab (Columvi[®])

Roche Pharma AG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 28.07.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	17
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	20
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	21

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Übersicht der Ergebnisse aus NP30179 (Datenschnitt 15.06.2022).....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	20
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	20
Tabelle 1-13: Dosissteigerungsschema für die Monotherapie mit Glofitamab (Columvi®) bei Patient:innen mit R/R DLBCL	21

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
ASK	Arzneistoffkatalog
AST	Aspartat-Aminotransferase
ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapy
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CAR	Chimäre Antigen Rezeptor (Chimeric antigen receptor)
CR	Komplette Remission (Complete response)
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine release syndrome)
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
DOCR	Dauer des Vollständigen Ansprechens (Duration of complete response)
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of response)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EG	Europäische Gemeinschaft
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire
FACT-LymS	Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subskala
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
IRC	Unabhängiges Bewertungsgremium (Independent review committee)
KI	Konfidenzintervall
mg	Milligramm
N	Anzahl der Patient:innen
n	Anzahl der Patient:innen mit Ereignis
n.e.	Nicht erreicht
OS	Gesamtüberleben (Overall survival)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression free survival)
PZN	Pharmazentralnummer
RP2D	Empfohlene Phase II-Dosis (Recommended phase-2-dose)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

R/R	Rezidiert oder refraktär
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Roche Pharma AG
Anschrift:	Emil-Barell-Straße 1 D – 79639 Grenzach-Wyhlen

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Roche Registration GmbH
Anschrift:	Emil-Barell-Straße 1 D – 79639 Grenzach-Wyhlen

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Glofitamab
Handelsname:	Columvi®
ATC-Code:	L01FX28
Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer	49926
Pharmazentralnummer (PZN)	18269599 18269607
ICD-10-GM-Code	C83.3
Alpha-ID	I114432 I116059

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
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.	07.07.2023	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	Nicht zutreffend

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
Nicht zutreffend		
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Glofitamab (Columvi[®]) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999, dessen Umsatz in zwölf Kalendermonaten den Betrag von 30 Mio. Euro gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V nicht übersteigt.

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Daher müssen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V für Orphan Drugs unterhalb der Umsatzschwelle keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt werden. Es ist lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patient:innen und Patientengruppen nachzuweisen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen. Es bedarf keiner Ausführungen zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Gemäß Abs. 1 Satz 1 Nummer 1 §12 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung ist im Dossier folgende Fragestellung zu untersuchen:

Wie groß ist unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit das Ausmaß des Zusatznutzens von Glofitamab (Columvi®) zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit R/R (rezidiviertem oder refraktärem) DLBCL nach zwei oder mehr systemische Behandlungslinien? Die Fragestellung wird anhand der Zulassungsstudie NP30179 diskutiert.

In der nutzenbewertungsrelevanten NP30179-RP2D (Empfohlene Phase II-Dosis, Recommended phase-2-dose)-Kohorte wurden insgesamt 115 Patient:innen mit einem R/R DLBCL, die zuvor mindestens zwei systemische Therapien erhalten haben, mit einer Glofitamab (Columvi®)-Monotherapie behandelt. Die Patient:innen der NP30179-RP2D-Kohorte entsprechen sowohl im Hinblick auf allgemeine Charakteristika wie Alter und Geschlecht als auch bezüglich krankheitsspezifischer Kriterien wie ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) dem deutschen Versorgungskontext. Im Median haben die Patient:innen bereits drei Vortherapien erhalten, dabei hatten ein Drittel der Patient:innen bereits zuvor eine CAR-T-Zelltherapie (Chimäre Antigen Rezeptor, chimeric antigen receptor) erhalten. Zudem war ein sehr hoher Anteil, 83,5 %, refraktär auf die direkt vorhergehende Therapie und weist damit eine schlechte Prognose auf. Tabelle 1-7 zeigt eine Übersicht der Ergebnisse in den einzelnen Endpunkten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Übersicht der Ergebnisse aus NP30179 (Datenschnitt 15.06.2022)

Domäne	Endpunkt	Ergebnis
Mortalität	Gesamtüberleben	Patient:innen mit Ereignis (n (%)): 65 (56,5) Medianes OS (Monate); [95 %-KI]: 10,2 [7,5; 15,7]
Morbidität	Progressionsfreies Überleben (IRC)	Patient:innen mit Ereignis (n (%)): 74 (64,3) Medianes PFS (Monate); [95 %-KI]: 3,8; [3,3; 7,6]
		Tumoransprechen (IRC)
	Objektive Ansprechrare (%); [95 %-KI]: 51,8; [42,7; 60,7]	
	Vollständiges Ansprechen (%); [95 %-KI]: 37,7; [29,4; 46,9]	
	Partielles Ansprechen (%); [95 %-KI]: 14,0; [8,8; 21,6]	
	Stabile Erkrankung (%); [95 %-KI]: 11,4; [6,8; 18,5]	
	Progression (%); [95 %-KI]: 28,1; [20,6; 36,9]	
	Nicht evaluierbar (%); [95 %-KI]: 0,0; [0,0; 3,3]	
	Dauer des Ansprechens (IRC)	Patient:innen mit Ereignis (n (%)): 12 (27,9) Mediane DOCR (Monate); [95 %-KI]: n.e.; [16,8; n.e.]
		Patient:innen mit Ereignis (n (%)): 26 (44,1) Mediane DOR (Monate); [95 %-KI]: 16,8; [9,3; n.e.]
	EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	Schmerzen Patient:innen mit Ereignis (n/N): 43/92 %; [95 %-KI]: 46,7; [36,9; 56,9]
		Dyspnoe Patient:innen mit Ereignis (n/N): 21/92 %; [95 %-KI]: 22,8; [15,4; 32,4]
		Schlafstörungen Patient:innen mit Ereignis (n/N): 31/91 %; [95 %-KI]: 33,7; [24,9; 43,8]
Fatigue Patient:innen mit Ereignis (n/N): 48/92 %; [95 %-KI]: 52,2; [42,1; 62,1]		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

		<p>Diarrhoe Patient:innen mit Ereignis (n/N): 16/92 %; [95 %-KI]: 17,4; [11,0; 26,4]</p>
		<p>Übelkeit und Erbrechen Patient:innen mit Ereignis (n/N): 27/92 %; [95 %-KI]: 29,3; [21,0; 39,3]</p>
		<p>Appetitverlust Patient:innen mit Ereignis (n/N): 27/92 %; [95 %-KI]: 29,3; [21,0; 39,3]</p>
		<p>Obstipation Patient:innen mit Ereignis (n/N): 33/92 %; [95 %-KI]: 35,9; [26,8; 46,1]</p>
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen	<p>Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität Patient:innen mit Ereignis (n/N): 34/92 %; [95 %-KI]: 37,0; [27,8; 47,2]</p>
		<p>Körperliche Funktion Patient:innen mit Ereignis (n/N): 32/92 %; [95 %-KI]: 34,8; [25,8; 44,9]</p>
		<p>Rollenfunktion Patient:innen mit Ereignis (n/N): 44/92 %; [95 %-KI]: 47,8; [37,9; 57,9]</p>
		<p>Emotionale Funktion Patient:innen mit Ereignis (n/N): 21/92 %; [95 %-KI]: 22,8; [15,4; 32,4]</p>
		<p>Kognitive Funktion Patient:innen mit Ereignis (n/N): 32/92 %; [95 %-KI]: 34,8; [25,8; 44,9]</p>
		<p>Soziale Funktion Patient:innen mit Ereignis (n/N): 37/92 %; [95 %-KI]: 40,2; [30,8; 50,4]</p>
		<p>FACT-LymS Patient:innen mit Ereignis (n/N): 16/90 %; [95 %-KI]: 17,4; [11,0; 26,4]</p>
Verträglichkeit	Generelle Verträglichkeit	<p>UE (%); [95 %-KI]: 99,1; [95,2; 99,8]</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

		UE Grad ≥ 3 (%); [95 %-KI]: 65,8; [56,7; 73,9]
		UE Grad 3 (%); [95 %-KI]: 39,5; [31,0; 48,6]
		UE Grad 4 (%); [95 %-KI]: 20,2; [13,8; 28,5]
		UE Grad 5 (%); [95 %-KI]: 6,1; [3,0; 12,1]
		SUE (%); [95 %-KI]: 52,6; [43,5; 61,6]
		Behandlungsabbruch wegen UE (%); [95 %-KI]: 8,8; [4,8; 15,4]
	Spezifische Verträglichkeit	Zytokin-Freisetzungssyndrom nach ASTCT – Grad ≥ 2 (%); [95 %-KI]: 18,4; [12,4; 26,5]
		Zytokin-Freisetzungssyndrom nach Lee – Grad ≥ 2 (%); [95 %-KI]: 21,9; [15,3; 30,4]
		Neurologische Ereignisse – Grad ≥ 2 (%); [95 %-KI]: 14,9; [9,5; 22,6]
		Hämophagozytäre Lymphohistiozytose (%); [95 %-KI]: 0,0
		Tumor-Lyse-Syndrom – Grad ≥ 3 (%); [95 %-KI]: 1,8; [0,5; 6,2]
		Febrile Neutropenie – Grad ≥ 3 (%); [95 %-KI]: 3,5; [1,4; 8,7]
		Erhöhte Leberwerte (AST, ALT oder Gesamtbilirubin) – Grad ≥ 2 (%); [95 %-KI]: 4,4; [1,9; 9,9]
		Disseminierte intravaskuläre Gerinnung (%)- Grad ≥ 2 ; [95 %-KI]: 0,0
		Tumor-Flare-Reaktion – Grad ≥ 2 (%); [95 %-KI]: 7,0; [3,6; 13,2]
		Pneumonitis oder ILD (%); [95 %-KI]: 0,0
		Kolitis (%); [95 %-KI]: 0,9; [0,2; 4,8]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy; DOCR: Dauer des vollständigen Ansprechens; DOR: Dauer des Ansprechens; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subskala; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; IRC: independent review committee; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; n.e.: nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Glofitamab (Columvi[®]) steht als erster, volllängen humanisierter bispezifischer Antikörper im DLBCL zur Verfügung und ist eine hoch wirksame und gut verträgliche Therapieoption, die das verfügbare Therapiespektrum für Patient:innen im Anwendungsgebiet grundlegend erweitert und zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs beiträgt. Durch die Zulassung von Glofitamab (Columvi[®]) steht Patient:innen mit R/R DLBCL erstmals der neue Wirkmechanismus der simultanen Bindung an CD20 und CD3 zur Verfügung. Das 2:1 Format der Antikörperbindungsstellen führt zudem zu einer hohen Tumoravidität. Durch Glofitamab (Columvi[®]) werden endogene T-Zellen rekrutiert und aktiviert, um dann maligne B-Zellen zu eliminieren.

Über die Hälfte der stark vorbehandelten Patient:innen sprachen auf die Behandlung mit Glofitamab (Columvi[®]) an. Bei fast 40 % der Patient:innen wurde ein kompletter Rückgang der Erkrankung beobachtet. Die Zeit bis zum Vollständigen Ansprechen lag im Median bei 1,4 Monaten und zeigt ein schnelles Ansprechen für Patient:innen. Das Erzielen einer kompletten Remission ist ein entscheidender Schritt für langanhaltende Remissionen. Dieser Anteil ist vor allem vor dem Hintergrund des hohen Anteils an auf die Vortherapie refraktären Patient:innen beachtenswert. Das Fortschreiten der Erkrankung wurde bei der Hälfte der Patient:innen für 3,8 Monate verzögert.

Unter einer Therapie mit Glofitamab (Columvi[®]) bleibt die Gesundheitsbezogene Lebensqualität für diese stark vortherapierten Patient:innen auf einem unter Berücksichtigung der Grunderkrankung konstant akzeptablem Niveau und wird nicht durch neu aufgetretene unerwünschte Ereignisse (UE) weiter beeinträchtigt. Die chemotherapiefreie, zeitlich begrenzte Monotherapie zeigt ein klinisch sehr gut kontrollierbares Verträglichkeitsprofil. Das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS, cytokine release syndrome) wurde als bekannte Klasseneffekte von T-Zell-vermittelten Therapien in überwiegend milden und moderaten Verläufen beobachtet.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Columvi [®] als Monotherapie ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit R/R DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien.	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Mit Glofitamab (Columvi[®]) erreicht ein bedeutender Teil der schwer vorbehandelten R/R DLBCL Patient:innen ein sehr gutes, hohes und schnelles Ansprechen sowie langanhaltende Remissionen. Glofitamab (Columvi[®]) hat damit das Potential, bei mehrfach refraktären Patient:innen, wie auch Patient:innen, welche auf eine CAR-T-Zelltherapie refraktär waren, gute Therapieergebnisse zu erzielen und hat daher für die Patient:innen einen medizinisch relevanten Nutzen. Zudem bringt Glofitamab (Columvi[®]) als wirksame, chemotherapiefreie Monotherapie die Möglichkeit einer geringeren Therapielast, da die bekannten belastenden Nebenwirkungen und Langzeitfolgen einer Chemotherapie hier nicht auftreten.

Basierend auf den positiven Effekten in der Mortalität und Morbidität ergibt sich in Kombination mit dem Verträglichkeitsprofil und der akzeptablen Gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Gesamtschau ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen**.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Columvi® (Glofitamab) als Monotherapie ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit R/R DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Für Patient:innen mit R/R DLBCL ab der dritten Therapielinie ist die Prognose sehr schlecht. Der erste wichtige Schritt für eine erfolgreiche Therapie des aggressiven Lymphoms ist das Erreichen einer kompletten Remission durch die Therapie. Dies legt den Grundstein für ein langes Therapieansprechen und lange Remissionszeiten. Zudem sind bei der Behandlung dieser stark vorbehandelten Patient:innen die Therapielast sowie additive Therapietoxizitäten zu begrenzen.

Mit Glofitamab (Columvi®) steht Patient:innen mit R/R DLBCL ein neuer chemotherapiefreier Therapieansatz zur Verfügung, der erstmalig in dieser Indikation Anwendung findet. Bei Patient:innen mit R/R DLBCL, die zuvor mindestens zwei Therapien erhalten haben, konnten insgesamt hohe Ansprechraten und vor allem ein hoher Anteil an Patient:innen mit kompletter Remission durch die Monotherapie mit Glofitamab (Columvi®) erreicht werden. In NP30179 waren Patient:innen eingeschlossen, die im Mittel drei Therapielinien erhalten hatten, unter denen auch ein Drittel bereits mit CAR-T-Zellen vorbehandelt waren. Die Studienpopulation schließt einen hohen Anteil an Patient:innen mit Refraktärität auf die Vortherapie ein und trifft damit ein Patientenbild, welches einen besonders hohen therapeutischen Bedarf aufweist.

Insbesondere vor dem Hintergrund des hohen Anteils refraktärer Patient:innen erzielt die Therapie mit Glofitamab (Columvi®) hohe Ansprechraten sowie langanhaltende Remissionen nach Erreichen einer kompletten Remission. Dies bedeutet für Patient:innen lange rezidivfreie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zeiten und damit verbunden lange therapiefreie Intervalle. Glofitamab (Columvi®) wird als Monotherapie über einen begrenzten Therapiezeitraum verteilt auf zwölf Zyklen verabreicht und zeigt eine gute Verträglichkeit. Durch das neuartige Wirkprinzip des bispezifischen anti-CD20/CD3-Antikörpers, das erstmalig Anwendung in der Therapie des DLBCL findet, wird das therapeutische Spektrum in dieser Indikation nachhaltig erweitert, was zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs beiträgt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Columvi® als Monotherapie ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit R/R DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien.	1 353–1 789
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Columvi® als Monotherapie ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit R/R DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien.	Erwachsenen Patient:innen mit R/R DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien.	nicht quantifizierbar	1 353–1 789
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Columvi® als Monotherapie ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit R/R DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien.	156 886,34 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
Nicht zutreffend				
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind der Fachinformation von Glofitamab (Columvi®) entnommen.

Dosierung und Art der Anwendung

Glofitamab (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 CRS zu behandeln.

Glofitamab (Columvi®) muss als intravenöse Infusion gemäß dem Dosissteigerungsschema verabreicht werden, das zur empfohlenen Zieldosis von 30 mg führt (siehe Tabelle 1-13), nachdem die Vorbehandlung mit 1 000 mg Obinutuzumab (Gazyvaro®) abgeschlossen wurde. Die Behandlung mit Glofitamab (Columvi®) wird für maximal 12 Zyklen oder bis zur Krankheitsprogression oder zu einer nicht beherrschbaren Toxizität empfohlen. Jeder Zyklus dauert 21 Tage. Dosisreduktionen von Glofitamab (Columvi®) werden nicht empfohlen.

Tabelle 1-13: Dosissteigerungsschema für die Monotherapie mit Glofitamab (Columvi®) bei Patient:innen mit R/R DLBCL

Behandlungszyklus, Tag		Dosis von Glofitamab (Columvi®)	Infusionsdauer
Zyklus 1 (Vorbehandlung und Dosissteigerung)	Tag 1	Vorbehandlung mit Obinutuzumab (Gazyvaro®)	
	Tag 8	2,5 mg	4 Stunden ¹
	Tag 15	10 mg	
Zyklus 2	Tag 1	30 mg	2 Stunden ²
Zyklus 3 bis 12	Tag 1	30 mg	

¹ Bei Patienten, bei denen ein CRS bei ihrer vorherigen Dosis von Glofitamab (Columvi®) auftritt, kann die Infusionsdauer auf bis zu 8 Stunden verlängert werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).
² 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.
 Abkürzungen: CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; R/R: Rezidiert oder refraktär; mg: Milligramm

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zur Prophylaxe des CRS sollen Patient:innen mit einer Prämedikation bestehend aus einem Glucocorticoid, Antihistaminikum und Analgetika/Antipyretika gemäß Angaben der Fachinformation (siehe Tabelle 1 der Fachinformation) vor der Infusion mit Glofitamab (Columvi®) behandelt werden.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Warnhinweise liegen laut Fachinformation für folgende Themen vor: CD20-negative Erkrankung, CRS, Wechselwirkung mit CYP450-Substraten, schwerwiegenden Infektionen, Tumor Flare (Schub der Tumorerkrankung), Tumorlysesyndrom, Immunisierung.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Glofitamab (Columvi®) und für mindestens 2 Monate nach der letzten Dosis von Glofitamab (Columvi®) äußerst zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden. Frauen sind anzuweisen, während der Behandlung mit Glofitamab (Columvi®) und für die Dauer von 2 Monaten nach der letzten Dosis von Glofitamab (Columvi®) nicht zu stillen.

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.

Informationen zum Risk-Management-Plan

Der Risk-Management-Plan von Glofitamab (Columvi®) umfasst routinemäßige und zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung. Detaillierte Angaben dazu finden sich im Risk-Management-Plan.