

# Nutzenbewertung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a  
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

**Wirkstoff: Glofitamab**

Datum der Veröffentlichung: 1. November 2023

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis .....	3
Abbildungsverzeichnis .....	4
Abkürzungsverzeichnis .....	5
Hintergrund .....	7
1 Fragestellung .....	8
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien .....	9
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung .....	9
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie .....	9
2.3 Endpunkte .....	15
2.3.1 Mortalität .....	15
2.3.2 Morbidität .....	16
2.3.3 Lebensqualität .....	19
2.3.4 Sicherheit .....	20
2.3.5 Erhebungszeitpunkte .....	22
2.3.6 Statistische Methoden .....	24
2.4 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene .....	24
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie .....	25
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation .....	25
3.2 Mortalität .....	28
3.3 Morbidität .....	30
3.4 Lebensqualität .....	30
3.5 Sicherheit .....	30
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse .....	35
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Glofitamab .....	35
4.2 Design und Methodik der Studie NP30179 .....	35
4.3 Mortalität .....	36
4.4 Morbidität .....	37
4.5 Lebensqualität .....	37
4.6 Sicherheit .....	37
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	39
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung .....	40
Referenzen .....	41
Anhang .....	42

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis .....	9
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie NP30179 .....	9
Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie NP30179 .....	12
Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in den Kohorten D2 [Sub.2], D3 und D5 der Studie NP30179 .....	13
Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie NP30179 .....	15
Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie NP30179.....	23
Tabelle 7: Analysepopulationen in der Studie NP30179 .....	24
Tabelle 8: Allgemeine Angaben; Studie NP30179 (D2 [Sub.2], D3 und D5) (Datenschnitt: 15.06.2022 und 10.10.2022) .....	25
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie NP30179 (D2 [Sub.2], D3 und D5) (Datenschnitt: 15.06.2022) .....	26
Tabelle 10: Gesamtüberleben; Studie NP30179, ITT-Population (D2 [Sub.2] und D3) (Datenschnitt: 15.06.2022) .....	29
Tabelle 11: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studie NP30179, Sicherheitspopulation (D2 [Sub.2], D3 und D5) (Datenschnitt: 15.06.2022 und 10.10.2022) .....	31
Tabelle 12: UE jeglichen Schweregrades mit Inzidenz $\geq 10\%$ ; Studie NP30179, Sicherheitspopulation (D2 [Sub.2], D3 und D5) (Datenschnitt: 15.06.2022) .....	31
Tabelle 13: Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) mit Inzidenz $\geq 5\%$ ; Studie NP30179, Sicherheitspopulation (D2 [Sub.2], D3 und D5) (Datenschnitt: 15.06.2022) .....	32
Tabelle 14: SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ ; Studie NP30179, Sicherheitspopulation (D2 [Sub.2], D3 und D5) (Datenschnitt: 15.06.2022) .....	33
Tabelle 15: UE von besonderem Interesse für Glofitamab; Studie NP30179, Sicherheitspopulation (D2 [Sub.2], D3 und D5) (Datenschnitt: 15.06.2022) .....	33
Tabelle 16: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie NP30179 .....	40
Tabelle 17: Vollständiges Ansprechen; Studie NP30179, Efficacy-Evaluable Population (D2 [Sub.2], D3 und D5) (Datenschnitt: 15.06.2022) – ergänzend berichtet .....	42
Tabelle 18: Gesamtüberleben; Studie NP30179, ITT-Population (D2 [Sub.2], D3 und D5) (Datenschnitt: 15.06.2022) .....	42

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Dosissteigerungsschema für die Monotherapie mit Glofitamab gemäß Fachinformation.....	8
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Gesamtüberleben, ITT-Population (Kohorten D2 [Sub.2] und D3), Datenschnitt 15.06.2022) .....	29
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Gesamtüberleben, ITT-Population (Kohorten D2 [Sub.2], D3 und D5), Datenschnitt 15.06.2022).....	43

## Abkürzungsverzeichnis

AESI	UE von besonderem Interesse (Adverse event of special interest)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BOR	Bestes Gesamtansprechen (Best overall response)
CR	Komplette Remission (Complete response)
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine release syndrome)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCO	Datenschnitt (data cut-off)
DLBCL	Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma)
DOCR	Dauer des vollständigen Ansprechens (Duration of complete response)
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of response)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer – Core Quality of Life Questionnaire
EPAR	European Public Assessment Report
FACT-Lyms	Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subskala
FDA	U. S. Food and Drug Administration
FL	Follikuläres Lymphom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GpT	Vorbehandlung mit Obinutuzumab (Gazyvaro pre-treatment)
HGBCL	Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High grade B-cell lymphoma)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
INV	Prüfpersonal (Investigator)
IRC	Unabhängiges Bewertungsgremium (Independent review committee)
ITT	Intention to Treat
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal important difference
MW	Mittelwert
N	Anzahl
NOS	Nicht weiter spezifiziert (Not otherwise specified)
ORR	Objektive Ansprechrage (Objective response rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall survival)
PD	Krankheitsprogression (Progressive disease)
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression free survival)
PMBCL	Primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom
PML	Progressive Multifokale Leukoencephalopathie
PR	Partielle Remission (Partial response)

PRO	Patientenberichteter Outcome (Patient reported outcome)
PT	Preferred Term/s
pU	Pharmazeutisches Unternehmer
Q2W	Alle 2 Wochen
Q3W	Alle 3 Wochen
R/R	Rezidiert oder refraktär
SAP	Statistischer Analyseplan
SCT	Stammzelltransplantation
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TFCR	Zeit bis zum ersten vollständigen Ansprechen (Time to first complete response)
TFOR	Zeit bis zum ersten Ansprechen (Time to first objective response)
TLS	Tumor-Lyse-Syndrom
trFL	Transformiertes follikuläres Lymphom
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Obergrenze des Normalbereichs (Upper limit of normal)
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

## Hintergrund

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. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

Der G-BA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Glofitamab zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Glofitamab in seiner Sitzung am 24. Oktober 2023 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 01. August 2023 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 01. November 2023 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

## 1 Fragestellung

Glofitamab (Columvi®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten 12 Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation [10]:

Glofitamab als Monotherapie ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach 2 oder mehr systemischen Behandlungslinien.

Das Behandlungsschema beginnt für alle Personen mit einer Vorbehandlung von 1.000 mg Obinutuzumab. Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Anfangsdosis von Glofitamab 2,5 mg und wird gemäß Dosissteigerungsschema bis zu einer empfohlenen Dosis von 30 mg erhöht (Abbildung 1). Zur Prophylaxe des Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS) erfolgt eine Prämedikation mit einem Antipyretikum, Antihistaminikum und einem Glukokortikoid (siehe Fachinformation zu Glofitamab) [10].

Behandlungszyklus, Tag		Dosis von Columvi	Infusionsdauer
<b>Zyklus 1</b> (Vorbehandlung und Dosissteigerung)	Tag 1	Vorbehandlung mit Obinutuzumab <sup>1</sup>	
	Tag 8	2,5 mg	4 Stunden <sup>2</sup>
	Tag 15	10 mg	
<b>Zyklus 2</b>	Tag 1	30 mg	2 Stunden <sup>3</sup>
<b>Zyklus 3 bis 12</b>	Tag 1	30 mg	

<sup>1</sup> Siehe oben „Vorbehandlung mit Obinutuzumab“.

<sup>2</sup> 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).

<sup>3</sup> 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.

**Abbildung 1: Dosissteigerungsschema für die Monotherapie mit Glofitamab gemäß Fachinformation [10]**

Abkürzungen: CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; mg: Milligramm

## 2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

### 2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studiename (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
<b>Studien zu Glofitamab</b>				
NP30179 <sup>1)</sup>	Ja	Ja	Ja	-

<sup>1)</sup> Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR [4].

#### Zur Nutzenbewertung für Glofitamab herangezogene Unterlagen

- Dossier des pU zu Glofitamab [11]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [4]
- Fachinformation zu Glofitamab [10]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie NP30179 [6,7,8]

### 2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Nutzenbewertung von Glofitamab im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert auf der Zulassungsstudie NP30179. Die Studie und die Intervention werden in den Tabellen 2–4 charakterisiert.

Für die Nutzenbewertung werden aus der Studie NP30179 lediglich die Kohorten D2 (hier ausschließlich die Subkohorte 2 [Sub.2]), D3 und D5 herangezogen, die gemäß der Zulassung bzw. Fachinformation das Anwendungsgebiet umfassen und das entsprechende Dosisschema von Glofitamab, die dosiskonforme Vorbehandlung mit Obinutuzumab sowie die Prämedikation und Prophylaxe für CRS erhielten [10].

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie NP30179

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design und Studienablauf</b>	<b>Design</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Multizentrische, offene, einarmige Phase-I/II-Dosis-Eskalations- und Dosis-Expansions-Studie bei Personen mit rezidiertem/refraktärem (R/R) B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom.</li> <li>• Ziel: Untersuchung der Sicherheit, Wirksamkeit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von Glofitamab.</li> <li>• Die Studie ist dreiteilig angelegt und besteht aus einer Dosis-Eskalations-Phase (Teil 1 und Teil 2) und einer Dosis-Expansions-Phase (Teil 3).</li> <li>• Die Studie ist noch nicht beendet. Die finalen Ergebnisse werden im 4. Quartal 2024 erwartet [4].</li> </ul>
<b>Population</b>	<b>Wesentliche Einschlusskriterien</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter <math>\geq</math> 18 Jahre</li> <li>• Je nach Teil der Studie folgende Vorgeschichte oder Status:</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Histologisch bestätigtes hämatologisches Malignom mit angenommener CD20-Expriemierung</li> <li>○ Rezidiv nach mindestens einer Vortherapie oder fehlendes Ansprechen auf mindestens eine Vortherapie</li> <li>○ Keine verfügbaren Behandlungsoptionen, die das Überleben verlängern würden (z. B. Standard-Chemotherapie oder autologe Stammzelltransplantation [SCT])</li> <li>● Dosis-Eskalationsphase (Teil I und Teil II) – <b>Kohorte D2 [Sub.2]:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ u. a. DLBCL; PMBCL; Richtersche Transformation und transformiertes FL (trFL)</li> </ul> </li> <li>● Dosis-Expansionsphase (Teil III) – <b>Kohorten D3 und D5:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ DLBCL-Kohorte (DLBCL NOS, HGBCL, PMBCL oder trFL und mit Rezidiv oder fehlendem Ansprechen auf mindestens 2 systemische Vortherapien (darunter mind. eine Therapie mit Anthrazyklinen sowie Anti-CD20-Antikörpern)</li> </ul> </li> <li>● Messbare Erkrankung, definiert als mind. eine zweidimensional messbare Läsion mit einer längsten Abmessung &gt; 1,5 cm oder mind. eine zweidimensional messbare extranodale Läsion mit einer längsten Abmessung &gt; 1,0 cm</li> <li>● Möglichkeit zur Entnahme einer frischen Biopsie. Liegt keine frische Biopsie vor, sollten die letzten archivierten Tumorgewebeproben verfügbar sein.</li> <li>● ECOG Performance Status von 0 oder 1</li> <li>● Lebenserwartung von ≥ 12 Wochen (nach Einschätzung des Prüfpersonals)</li> <li>● Unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit einer Vortherapie müssen bis mind. Grad 1 abgeklungen sein</li> <li>● Adäquate Leberfunktion: Gesamtbilirubin ≤ 1,5 x ULN; AST/ALT ≤ 3 x ULN</li> <li>● Adäquate hämatologische Funktion: Neutrophilenzahl ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/L, Thrombozytenzahl ≥ 75.000/μL (keine Thrombozytentransfusion in den 14 Tagen vor Verabreichung von Gpt); Hämoglobin (Hb) ≥ 10,0 g/dL (6,2 mmol/L); transfusionsfrei in den 21 Tagen vor Verabreichung von Gpt</li> <li>● Adäquate Nierenfunktion: Serumkreatinin ≤ 1,5 x ULN oder eine Kreatinin-Clearance (CrCl), berechnet mit der Cockcroft-Gault-Formel, von ≥ 50 mL/min bei Personen, für die (nach Einschätzung des Prüfpersonals) die Serumkreatininwerte die Nierenfunktion nicht adäquat widerspiegeln</li> </ul> <p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Unfähigkeit, die laut Protokoll vorgeschriebenen Krankenhausaufenthalte und Einschränkungen einzuhalten</li> <li>● Personen mit CLL, Burkitt-Lymphom oder lymphoplasmozytärem Lymphom</li> <li>● Personen mit einer bekannten oder vermuteten hämophagozytischen Lymphohistiozytose (HLH) in der Vorgeschichte</li> <li>● Personen mit einer akuten bakteriellen oder viralen Infektion oder Pilzinfektion bei Studienbeginn</li> <li>● Personen mit einer bekannten aktiven Infektion, einer wiederaufflammenden latenten Infektion oder einer länger andauernden Infektion, die einen Krankenhausaufenthalt oder eine Behandlung mit parenteral verabreichtem Antibiotikum erforderte</li> <li>● Vorbehandlung mit systemischen immuntherapeutischen Wirkstoffen z. B. Radioimmunkonjugaten, Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten, Zytokinen und monoklonalen Antikörpern innerhalb von 4 Wochen oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem, was kürzer ist) vor Vorbehandlung mit Obinutuzumab</li> <li>● Vorgeschichte von therapie-assoziierten immunvermittelten UE in Zusammenhang mit einer Immunochemotherapie:</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Grad <math>\geq 3</math> UE (Ausnahme Grad 3 Endokrinopathie, die durch eine Ersatztherapie behandelt werden konnte)</li> <li>○ Grad 1–2 UE, die nach Therapieabbruch zu Baseline nicht abgeklungen sind</li> <li>● Dokumentierte Refraktärität gegenüber Obinutuzumab</li> <li>● Behandlung mit einer Standard-Strahlentherapie, einem Chemotherapeutikum, einer Therapie mit CAR-T oder einer Behandlung mit einem anderen Prüfpräparat gegen Krebs innerhalb von 4 Wochen vor der Gpt-Infusion</li> <li>● Vorherige Organtransplantation</li> <li>● Vorherige allogene SCT</li> <li>● Autologe SCT innerhalb von 100 Tagen vor der Gpt-Infusion</li> <li>● Autoimmunerkrankungen in der Vorgeschichte</li> <li>● Vorgeschichte einer schweren allergischen oder anaphylaktischen Reaktion auf monoklonale Antikörper</li> <li>● Bestätigte PML in der Vorgeschichte</li> <li>● Aktuelles oder früheres ZNS-Lymphom</li> <li>● Vorgeschichte einer Erkrankung des ZNS oder einer neurodegenerativen Erkrankung</li> <li>● Signifikante kardiovaskuläre Erkrankung, wie Herzerkrankungen NYHA-Klasse III/IV, Myokardinfarkt innerhalb der vergangenen 6 Monate, instabile Herzrhythmusstörungen oder instabile Angina Pectoris</li> <li>● Behandlungen mit systemischen Immunsuppressiva innerhalb der letzten 2 Wochen vor Vorbehandlung mit Obinutuzumab-Infusion. Eine Kortikosteroidbehandlung mit <math>\leq 25</math> mg/Tag Prednison oder quivalent waren erlaubt. Inhalative und topische Steroide waren erlaubt.</li> </ul>
<b>Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten</b>	<b>Studie</b> Gescreent gesamt: N = 656 Eingeschlossen: N = 508 (von denen 503 Personen mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben) Für die Nutzenbewertung relevante Kohorten D2 [Sub.2], D3 und D5: (N = 155)
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte</b>	<b>Studienzentren</b> Die Studie wurde in 41 Zentren in 13 Ländern durchgeführt: Spanien (8), Frankreich (7), USA (6), Australien (3), Belgien (3), Italien (3), Polen (3), Dänemark (2), Taiwan (2), Kanada (1), Tschechische Republik (1), Finnland (1), Neuseeland (1) <b>Studienzeitraum</b> Erste Person, erste Visite: 14. Februar 2017 Letzte Person, letzte Visite: Studie ist laufend Erste Person, erste Visite (Kohorte D3): k. A. Letzte Person, letzte Visite (Kohorte D3): k. A. Erste Person, erste Visite (Kohorte D5): k. A. Letzte Person, letzte Visite (Kohorte D5): k. A. Erste Person, erste Visite (Kohorte D2 [Sub.2]): k. A. Letzte Person, letzte Visite (Kohorte D2 [Sub.2]): k. A. <b>Datenschnitte</b> 14. September 2021 15. Juni 2022 (zulassungsrelevanter Datenschnitt) 10. Oktober 2022 (FDA-3-Monate-Sicherheitsupdate)
<b>Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<b>Primärer Endpunkt</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● CR-Rate bewertet durch IRC gemäß Lugano-Kriterien (Cheson et al. 2014)</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<b>Sekundäre Endpunkte</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CR-Rate bewertet durch das Prüfpersonal (INV) gemäß Lugano-Kriterien (Cheson et al. 2014)</li> <li>• CR-Rate bewertet durch IRC gemäß Cheson-Kriterien (Cheson et al. 2007)</li> <li>• ORR</li> <li>• DOR und DOCR</li> <li>• PFS</li> <li>• OS</li> <li>• TFCR und TFOR</li> <li>• PRO: EORTC QLQ-C30 und FACT-LymS</li> <li>• Sicherheit und Verträglichkeit</li> <li>• Pharmakokinetik/-dynamik und Biomarker</li> </ul>

Abkürzungen: CD20: B-Lymphozyten-Antigen; CLL: chronische lymphatische Leukämie; CR: Komplettes Ansprechen; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; DOR: Dauer des Ansprechens; DOCR: Dauer des vollständigen Ansprechens; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; 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; FDA: U. S. Food and Drug Administration; GpT: Vorbehandlung mit Obinutuzumab; HGBCL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom; INV: Prüfpersonal; IRC: Unabhängiges Bewertungskomitee; k. A.: keine Angabe; NOS: nicht weiter spezifiziert; NYHA: New York Heart Association; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PMBCL: Primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom; PRO: Patientenberichteter Outcome; R/R: rezidiert oder refraktär; SCT: Stammzelltransplantation; TFCR: Zeit bis zum ersten vollständigen Ansprechen; TFOR: Zeit bis zum ersten Ansprechen; trFL: Transformiertes follikuläres Lymphom; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Obergrenze des Normalbereichs; ZNS: Zentralnervensystem

### Protokolländerungen

Es wurden 10 Änderungen des Originalprotokolls vom 21. Juli 2016 vorgenommen. Seit Einschluss der ersten teilnehmenden Person in die Studie (14. Februar 2017) sind folgende relevanten Änderungen vorgenommen worden. Es ergeben sich Inkonsistenzen in den Angaben, welche Protokollversion für den vorliegenden Studienbericht (DCO 15. Juni 2022) gilt: während in den Studienunterlagen die Protokollversion 11 angegeben ist, ist im Dossier Modul 4 die Version 10 angegeben.

Erst mit Protokollversion 6 (Amendment 5, vom 08. August 2018) wurde die Erhebung der PRO-Instrumente aufgenommen.

*Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie NP30179*

Amendment	Wesentliche Änderungen
Protokoll Version 3 (23. Mai 2017) (Anzahl eingeschlossener Personen: k. A.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bedarfsbehandlung mit Tocilizumab zur Behandlung von schweren CRS wurde eingefügt.</li> </ul>
Protokoll Version 5 (08. März 2018) (Anzahl eingeschlossener Personen: k. A.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anpassungen des Dosierungsschemas für verschiedene Kohorten</li> <li>• Vorbehandlung mit Obinutuzumab erfolgt 7 Tage vor der ersten Dosierung mit Glofitamab.</li> </ul>
Protokoll Version 6 (08. August 2018)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erfassung der PRO (EORTC QLQ-C30, FACT-LymS) und PRO-CTCAE ausschließlich für die Dosis-Expansionsphase (Teil III) – D3 und D5</li> </ul>

Amendment	Wesentliche Änderungen
(Anzahl eingeschlossener Personen: k. A.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Erfassung des Gesamtüberlebens als Wirksamkeitsendpunkt</li> </ul>
Protokoll Version 8 (06. August 2019) (Anzahl eingeschlossener Personen: k. A.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Responsekriterien für ein malignes Lymphom wurden gemäß der üblichen Lugano-Klassifikation (anstelle der modifizierten Lugano-Klassifikation) überarbeitet.</li> <li>Nachbeobachtung des Gesamtüberlebens eingeführt</li> </ul>
Protokoll Version 9 (22. Mai 2020) (Anzahl eingeschlossener Personen: k. A.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Verringerung der vorgeschriebenen Hospitalisierung von 48 Stunden auf 24 Stunden in Zyklus 1</li> <li>Optionale Vorbehandlung mit Kortikosteroiden in späteren Zyklen auf Basis der Beurteilung des Prüfpersonals, wenn die zweimalige Gabe von Glofitamab ohne Auftreten eines CSR bleibt.</li> </ul>
Protokoll Version 10 (24. Dezember 2020) (Anzahl eingeschlossener Personen: k. A.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dexamethason wurde für alle Studienteilnehmenden als Prämedikationsoption neben Prednisolon und Methylprednisolon eingeführt.</li> <li>In der DLBCL-Kohorte (D5) ist die Prämedikation mit 20 mg Dexamethason vor der Glofitamab-Infusion für alle Studienteilnehmenden vorgeschrieben; andere Kortikosteroide sind nicht zulässig.</li> </ul>

Abkürzungen: CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; 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; k. A.: keine Angabe; PRO: Patientenberichteter Outcome

## Charakterisierung der Intervention

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in den Kohorten D2 [Sub.2], D3 und D5 der Studie NP30179

Intervention <sup>1)</sup>
<p><b>Vorbehandlung mit Obinutuzumab<sup>2)</sup> (vor der 1. Glofitamab-Infusion)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Obinutuzumab (1.000 mg mit 25 mg/ml Obinutuzumab) wird <u>einmalig</u> als intravenöse Infusion 7 Tage vor der ersten Glofitamab-Dosis verabreicht (Zyklus 1, Tag 1).</li> </ul>
<p><b>Prämedikation/Prophylaxe (vor Glofitamab-Infusion)</b></p> <p>Die nachfolgend genannten Prämedikationen sind bei den Zyklen 1–3 zu verabreichen. Ab Zyklus 4 sollen vor jeder Glofitamab-Infusion weiterhin ein Antipyretikum und ein Antihistaminikum gegeben werden.</p> <p>Eine Prämedikation mit Kortikosteroiden soll bei Personen mit CRS bei vorangegangenen Glofitamab-Infusionen weiterhin fortgeführt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Antipyretikum: <ul style="list-style-type: none"> <li>Paracetamol (500–1.000 mg) etwa 30 Minuten vor der Glofitamab- bzw. Obinutuzumab-Infusion</li> </ul> </li> <li>Antihistaminikum: <ul style="list-style-type: none"> <li>Diphenhydramin (50–100 mg) oder äquivalentes Antihistaminikum etwa 30 Minuten vor der Glofitamab- bzw. Obinutuzumab-Infusion</li> </ul> </li> <li>Kortikosteroide<sup>3)</sup>: <ul style="list-style-type: none"> <li>Dexamethason 20 mg i.v. oder Methylprednisolon 80 mg i.v. oder Prednison/Prednisolon (100 mg) sollte eine Stunde vor der Glofitamab-Infusion komplett verabreicht worden sein.</li> </ul> </li> </ul>

<b>Intervention<sup>1)</sup></b>
<p><b>Glofitamab<sup>2)5)</sup> – Step-up-Dosierungsschema</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intravenöse Infusion an Tag 1 jedes 21-Tage-Zyklus (insgesamt 12 Zyklen) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zyklus 1, Tag 1: siehe Vorbehandlung mit Obinutuzumab</li> <li>○ Zyklus 1, Tag 8: 2,5 mg Glofitamab</li> <li>○ Zyklus 1, Tag 15: 10 mg Glofitamab</li> <li>○ Zyklus 2–12, 21-Tage-Zyklus: 30 mg Glofitamab</li> </ul> </li> </ul> <p>Glofitamab wird über einen Zeitraum von maximal 12 Zyklen gegeben oder bis eine Krankheitsprogression (PD) oder eine inakzeptable Toxizität auftritt.</p>
<p><b>Erlaubte Begleitmedikation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Orale Kontrazeptiva, Hormonersatztherapie oder andere Erhaltungstherapie</li> <li>• Hämatopoetische Wachstumsfaktoren wie Erythropoetin, Granulozytenkolonie-stimulierender Faktor, Filgrastim, Pegfilgrastim, Granulozyten-/Makrophagen-koloniestimulierender Faktor, Sargramostim, Thrombopoetin (Oprelvekin, Eltrombopag)</li> <li>• Antiinfektiöse Prophylaxe von Virus-, Pilz-, Bakterien- oder Pneumocystis-Infektionen</li> <li>• Behandlung von schwerem CRS oder hämophagozytischer Lymphohistiozytose (HLH)</li> <li>• Symptomatische Behandlung von infusionsbedingten Symptomen von Glofitamab oder Obinutuzumab</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Begleitmedikation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prüfpräparate oder nicht zugelassene/ungeprüfte Wirkstoffe</li> <li>• Biologische Wirkstoffe (z. B. Bevacizumab, Erlotinib)</li> <li>• Immuntherapie/Radioimmuntherapie</li> <li>• Strahlentherapie (mit Ausnahme einer begrenzten palliativen Strahlentherapie bei Knochenschmerzen oder bei Weichteilverletzungen nach Rücksprache mit dem Prüfpersonal)</li> <li>• Chemotherapie</li> <li>• Hormontherapie (mit Ausnahme von Kontrazeptiva, Hormonersatztherapie oder Megestrolacetat)</li> <li>• Chronische Einnahme von Steroiden (inhalativ, topisch oder systemisch [mit Ausnahme von Steroiden, die zur Behandlung von unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit dem Studienmedikament erforderlich sind])<sup>4)</sup></li> <li>• Nicht-onkologische virale Lebendimpfstoffe (siehe Ausschlussgründe [Tabelle 2])</li> </ul>

<sup>1)</sup> Sofern nicht anders mit einer Fußnote gekennzeichnet, beziehen sich die Angaben auf alle für die Nutzenbewertung relevanten Kohorten (D2 [Sub.2], D3 und D5).

<sup>2)</sup> Sämtliche Gaben von Glofitamab und Obinutuzumab wurden in einer stationären Einrichtung, die für die Verabreichung systemischer Tumortherapeutika ausgestattet ist, unter Aufsicht des Prüfpersonals verabreicht.

<sup>3)</sup> In der DLBCL-Kohorte (D5) ist die Prämedikation mit 20 mg Dexamethason (intravenös) vor der Glofitamab-Infusion für alle Studienteilnehmenden vorgeschrieben; andere Kortikosteroide sind nicht zulässig. Für die Kohorten D2 [Sub.2] und D3 kamen alle Glukokortikoide in Frage.

<sup>4)</sup> Eine Kortikosteroid-Behandlung ≤ 25 mg/Tag Prednison oder Äquivalent ist innerhalb von 2 Wochen vor der Obinutuzumab-Infusion erlaubt.

<sup>5)</sup> Vor der Infusion von Glofitamab 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 muss gewährleistet sein.

Abkürzungen: CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom

## 2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel wird die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studien (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle 5 nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 5 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie NP30179

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Gesamtüberleben	Mortalität	Ja	Ja
Tumoransprechen <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vollständiges Ansprechen<sup>1)2)</sup></li> <li>• Objektives Ansprechen (ORR)</li> <li>• DOR/DOCR</li> </ul>	Morbidity	Ja	Nein <sup>2)</sup>
PFS		Ja	Nein
FACT-LymS <sup>3)</sup>		Ja	Ja
EORTC QLQ-C30 <sup>3)</sup>		Ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja

<sup>1)</sup> Primärer Endpunkt. Bewertet durch IRC gemäß Lugano-Kriterien (Lugano Klassifikation, Cheson et al. 2014).

<sup>2)</sup> Der Endpunkt wird ergänzend im Anhang dargestellt (nähere Informationen siehe Kapitel 2.3.2.).

<sup>3)</sup> Erfassung des EORTC QLQ-C30 und FACT-LymS erfolgt ausschließlich für die Kohorten D3 und D5 (siehe Tabelle 3).

Abkürzungen: DOR: Dauer des Ansprechens; DOCR: Dauer des vollständigen Ansprechens; 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; PFS: Progressionsfreies Überleben; pU: pharmazeutisches Unternehmen

### 2.3.1 Mortalität

#### Gesamtüberleben

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis mit der für alle Studienpersonen vorgesehenen Vorbehandlung mit Obinutuzumab oder mit Glofitamab (falls Obinutuzumab nicht verabreicht) bis zum Tod jeglicher Ursache. Ist das Datum des Behandlungsbeginns unbekannt, wird das Datum der Einverständniserklärung verwendet. Bei Personen, die zum Zeitpunkt der Analyse noch am Leben sind (einschließlich derjenigen, die zur Nachbeobachtung ausgeschieden sind), werden die Daten zum Gesamtüberleben an dem Tag zensiert, an dem sie nachweislich zum letzten Mal am Leben waren.

Nach Ende der Studienbehandlung wird das Überleben in Abständen von ca. 3 Monaten regelmäßig durch Telefonanrufe, Patientenakten und/oder Klinikbesuche erhoben. Diese

Nachbeobachtung endet mit dem Tod, Lost to Follow-up, der Rücknahme der Einverständniserklärung oder der allgemeinen Beendigung der Studie durch den Sponsor.

Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde gemäß Studienprotokoll mit der Version 6 (08. August 2018) eingeführt. Personen, die vor der Protokollversion 8 in die Studie aufgenommen wurden, wurden in der Überlebensnachbeobachtungsphase nicht weiterverfolgt.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtüberleben“ ist nachvollziehbar. Jedoch bleibt unklar, warum für Personen, die vor der Studienprotokollversion 8 aufgenommen wurden, keine Nachbeobachtung des Gesamtüberlebens angestrebt wurde. Zudem ist aus den Studienunterlagen nicht ersichtlich, wie viele Personen dies betraf. Darüber hinaus ist nicht ersichtlich, wie lange das Gesamtüberleben letztendlich nachbeobachtet werden sollte; es wird nur angegeben, dass es alle 3 Monate nachbeobachtet wird.

#### Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

#### Validität

Die Erhebung des Endpunkts „Gesamtüberleben“ in der Studie NP30179 wird für Personen, die ab Protokollversion 8 eingeschlossen wurden, als valide eingeschätzt.

### **2.3.2 Morbidität**

#### **Tumoransprechen**

Das Tumoransprechen wird in den vorliegenden Operationalisierungen als nicht patientenrelevant bewertet. Als primärer Endpunkt wird das CR ergänzend im Anhang dargestellt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Folgende Operationalisierungen wurden für das Tumoransprechen vorgelegt:

- Vollständiges Ansprechen (CR)
- Objektive Ansprechrates (ORR)
- DOR/DOCR

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt „vollständiges Ansprechen (CR)“ ist definiert als der Anteil der Personen, deren bestes Gesamtansprechen (BOR) ein CR ist, basierend auf der IRC-Bewertung von PET-CT-Scans nach den Lugano-Kriterien (Cheson et al. 2014). Ist die Bildgebung unter Kontrastmittelgabe kontraindiziert (z. B. bei Personen mit Kontrastmittelallergie oder eingeschränkter Nierenfunktion), sind CT- oder CT-Anteile der PET/CT-Scans ohne Kontrastmittel zulässig, sofern sie eine konsistente und präzise Messung der Zielläsionen während des Behandlungszeitraums der Studie ermöglichen. Darüber hinaus wurde das CR, als sekundärer Endpunkt, basierend auf der Bewertung von PET-CT-Scans nach den Lugano-Kriterien (Cheson et al. 2014) durch das Prüfpersonal und basierend auf der IRC-Bewertung nach den Cheson-Kriterien (Cheson et al. 2007) bewertet. Für Personen, für die keine Beurteilung des Ansprechens (unabhängig vom Grund) vorlag, wurde angenommen, dass sie Non-Responder waren.

Die Objektive Ansprechrates (ORR) ist definiert als der Anteil der Personen, deren BOR ein CR oder ein partielles Ansprechen (PR) aufweist. Die Bewertung erfolgte basierend auf der IRC-Bewertung von PET-CT-Scans nach den Cheson- bzw. Lugano-Kriterien (Cheson et al. 2007

bzw. 2014) und basierend auf der INV-Bewertung von PET-CT-Scans nach den Lugano-Kriterien (Cheson et al. 2014).

DOR wurde als Zeit vom ersten Auftreten eines PR oder CR bis zur Krankheitsprogression oder Tod, unabhängig von der Ursache (je nachdem, was früher eintrat) definiert. DOR wurde durch IRC und Prüfpersonal gemäß Lugano-Kriterien (Cheson et al. 2014) bestimmt. DOCR wurde als Zeit vom ersten Auftreten eines CR bis zur Krankheitsprogression oder Tod, unabhängig von der Ursache (je nachdem, was früher eintrat) definiert. DOCR wurde durch IRC und Prüfpersonal gemäß Lugano-Kriterien (Cheson et al. 2014) bestimmt.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar.

#### Patientenrelevanz

Die Erhebung des Ansprechens erfolgt nicht symptombezogen, sondern maßgeblich auf Basis bildgebender Verfahren im Rahmen der Lugano-Klassifikation. Aus diesem Grund werden die oben genannten Endpunkte als nicht patientenrelevant eingestuft.

Der Endpunkt komplettes Ansprechen ist bezogen auf das vorliegende Anwendungsgebiet ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Das komplette Ansprechen verbunden mit einer für die Person spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich patientenrelevant. Die hier vorliegende Operationalisierung basiert jedoch primär auf bildgebenden Verfahren. Weitere Angaben zu körperlichen Untersuchungen finden sich nicht in den Studienunterlagen und finden auch keine Berücksichtigung in der Lugano-Klassifikation [2]. Das komplette Ansprechen stellt kein validiertes Surrogat eines patientenrelevanten Endpunkts in der vorliegenden vom Anwendungsgebiet umfassten Population dar. In der Gesamtschau wird daher der Endpunkt komplettes Ansprechen als nicht patientenrelevant bewertet.

Liegt ein potentiell kurativer Therapieansatz vor, können Rezidive patientenrelevant sein. Die hier betrachteten Personen befinden sich in einem fortgeschrittenen rezidivierten oder refraktären Erkrankungsstadium, in dem eine Kuration durch eine Therapie selten erreicht werden kann und ein Wiederauftreten der Erkrankung wahrscheinlich ist. Bei der zu bewertenden Therapie wird daher nicht von einem kurativen Therapieansatz ausgegangen, weshalb die Patientenrelevanz für die Dauer des Ansprechens als nicht gegeben bewertet wird.

#### Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

#### **Progressionsfreies Überleben (PFS)**

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wird als nicht patientenrelevant bewertet und in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

PFS wurde als Zeit von der ersten Studienbehandlung bis zum ersten Auftreten einer Krankheitsprogression oder Tod, unabhängig von der Ursache (je nachdem, was früher auftrat) definiert. PFS wurde durch IRC und INV gemäß Lugano-Kriterien (Cheson et al. 2014) bestimmt. Bei Personen, die zum Zeitpunkt der Auswertung keinen Krankheitsprogress oder ein Rezidiv aufweisen oder nicht verstorben sind, werden zum Tag der letzten Krankheitsbeurteilung zensiert. Personen, bei denen nach Baseline keine weitere Krankheitsbeurteilung durchgeführt wurde, werden zum Zeitpunkt der ersten Dosis zensiert.

### *Bewertung*

Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar.

### Patientenrelevanz

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ stellt eine Kombination aus Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkten dar. Tod ungeachtet der zugrunde liegenden Todesursache ist ein Teilaspekt, der in dem Endpunkt „Gesamtüberleben“ abgebildet ist. Gesamtüberleben wird als patientenrelevant bewertet. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ erfolgte gemäß der Lugano-Kriterien (Cheson et al. 2014) [2]. Der Befund wurde ausschließlich anhand laborparametrischer, hämatologischer und bildgebender Verfahren gestellt und nicht anhand der von Personen wahrnehmbaren Symptome. Insgesamt wird der Endpunkt daher als nicht patientenrelevant bewertet.

### Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

### **FACT-LymS**

Der Endpunkt „FACT-LymS“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Der FACT-LymS ist die lymphomspezifische Skala des Fragebogens FACT-Lym. Der FACT-LymS umfasst 15 Items: Schmerzen, Schwellungen, Fieber, Nachtschweiß, Jucken, Einschlafschwierigkeiten, Gewichtsverlust, fehlender Appetit, Konzentrationsschwierigkeiten, Furcht vor Infektionen und neuen Symptomen, Isolation aufgrund der Erkrankung, emotionale Instabilität und Schwierigkeiten, Zukunftsplanung. Die Items werden hinsichtlich der Beeinträchtigung während der letzten 7 Tage auf einer 5-Punkte-Likert-Skala (0 = gar nicht; 4 = sehr stark) bewertet. Aus den Werten der Einzelfragen innerhalb der Skalen wird ein Score berechnet; höhere Werte bedeuten eine geringere Symptomlast, wobei die Ausprägungen der FACT-LymS zwischen 0 und 60 liegen können [5].

Die Erfassung Symptomlast mittels FACT-LymS wurde mit der Protokollversion 6 (08. August 2018) für alle Personen der Dosis-Expansionsphase (Teil III) und damit ausschließlich für die Kohorten D3 und D5 eingeführt. Der Fragebogen wird selbstständig und vor der Gabe der Studienmedikation ausgefüllt. Die Überprüfung, ob der Fragebogen vollständig ausgefüllt wurde, erfolgt durch das Studienpersonal. Bei fehlenden Angaben werden, wenn möglich, die Gründe hierfür dokumentiert. Kann ein Studienteilnehmer zur Behandlung nicht im Krankenhaus erscheinen, erfolgt die Erfassung des Fragebogens telefonisch und mittels Aufnahmegerät für die Dokumentation durch das Studienpersonal.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung des FACT-LymS ist nachvollziehbar.

Für die Responderanalysen (Verschlechterung) zieht das pU einen Schwellenwert von 9 Punkten heran. Dieses wurde post hoc für das Dossier festgelegt. In den Studienunterlagen wurden MID von 3–5 festgelegt. Die Anwendung einer Responderschwelle von 9 Punkten (entspricht einer Relevanzschwelle von 15 %) wird als sachgerecht bewertet.

Die Erfassung der Symptomlast mittels FACT-LymS wurde erst mit der Protokollversion 6 (08. August 2018) für die Dosis-Expansionsphase (Teil III) eingeführt. Somit liegen ausschließlich Angaben für die Kohorten D3 und D5, nicht jedoch für die Kohorte D2 [Sub.2] vor. Entgegen der Einschätzung des pU wird der FACT-LymS der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet, da die 15 Items primär lymphomspezifische Beeinträchtigungen/Symptome abbilden.

### Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

### Validität

Die Validität des Endpunkts „FACT-LymS“ wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits im Anwendungsgebiet „Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom“ (DLBCL) bewertet und wird im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt.

### **EORTC QLQ-30 (Symptomatik)**

Die Symptomskalen und die einzelnen Symptomitems des EORTC QLQ-C30 werden für die Endpunktkategorie „Morbidität“ in der Nutzenbewertung dargestellt. Weitere Ausführungen zu dem Endpunkt finden sich unter Kapitel 2.3.3.

## **2.3.3 Lebensqualität**

### **EORTC QLQ-C30 (Lebensqualität)**

Die Funktionsskalen und die globale Skala „Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 werden für die Kategorie der Lebensqualität in der Nutzenbewertung dargestellt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Der QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire) der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ist ein generisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und von Symptomen bei an Krebs erkrankten Personen.

Der Fragebogen gliedert sich in:

- 5 Funktionsskalen
  - Physische Funktion (5 Items)
  - Rollenfunktion (2 Items)
  - Emotionale Funktion (4 Items)
  - Kognitive Funktion (2 Items)
  - Soziale Funktion (2 Items)
- 3 Symptomskalen
  - Fatigue (3 Items)
  - Schmerz (2 Items)
  - Übelkeit und Erbrechen (2 Items)
- 1 globale Skala zum allgemeinen Gesundheitsstatus / zur Lebensqualität (2 Items)

Zusätzlich umfasst der Fragebogen einzelne Items zu Symptomen (Dyspnoe, Appetitverlust, Schlaflosigkeit, Obstipation, Diarrhö) und zu finanziellen Beeinträchtigungen. Die Fragen werden auf 4- bzw. 7-Punkte-Skalen beantwortet; der Bezugszeitraum ist die vergangene Woche. Gemäß Manual werden der Gesamtscore und die Scores für Funktions-, Symptom- und die anderen Einzelskalen auf eine Skala von 0 bis 100 Punkten transformiert. Höhere Werte auf den Funktionsskalen und der globalen Gesundheitsstatus-/Lebensqualitätsskala

bedeuten eine bessere Funktion bzw. Gesundheit/Lebensqualität. Höhere Werte auf den Symptomskalen bzw. den einzelnen Symptomitems bedeuten eine schwerere Symptomatik. Das Ausfüllen des Fragebogens dauert ca. 10 Minuten und erfasst eine Recallperiode von einer Woche [1,9].

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde mit der Protokollversion 6 (08. August 2018) für alle Personen der Dosis-Expansionsphase (Teil III) und damit ausschließlich für die Kohorten D3 und D5 eingeführt. Der Fragebogen wird selbstständig und vor der Gabe der Studienmedikation ausgefüllt. Die Überprüfung, ob der Fragebogen vollständig ausgefüllt wurde, erfolgt durch das Studienpersonal. Bei fehlenden Angaben werden, wenn möglich, die Gründe hierfür dokumentiert. Kann ein Studienteilnehmer zur Behandlung nicht im Krankenhaus erscheinen, erfolgt die Erfassung des Fragebogens telefonisch und mittels Aufnahmegerät für die Dokumentation durch das Studienpersonal.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Für das Dossier Modul 4 zieht das pU für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ausschließlich die 5 Funktionsskalen und die Skala zu allgemeinem Gesundheitszustand / Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 heran. Unklar ist, weshalb die Symptomskalen vom pU nicht berücksichtigt wurden. Für die Responderanalysen (Verschlechterung) zieht das pU die etablierte MID von 10 Punkten heran. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 wurde erst mit der Protokollversion 6 (08. August 2018) für die Dosis-Expansionsphase (Teil III) eingeführt. Somit liegen ausschließlich Angaben für die Kohorten D3 und D5, nicht jedoch für die Kohorte D2 [Sub.2] vor.

#### Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

#### Validität

Die Validität des Endpunkts „EORTC QLQ-C30“ wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und wird im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt.

### **2.3.4 Sicherheit**

#### **Unerwünschte Ereignisse**

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

##### Unerwünschte Ereignisse (UE)

Als UE wird jedweder unerwünschte medizinische Vorfall bei einer Patientin / einem Patienten definiert, der/dem ein Arzneimittel verabreicht wurde. Ein kausaler Zusammenhang zur Behandlung ist nicht zwingend erforderlich. Ereignisse, die die Definition für ein UE erfüllen:

- Jedes nachteilige und ungeplante Anzeichen (einschließlich eines abnormalen Laborbefunds), Symptom oder Krankheit, die zeitlich mit der Anwendung eines Arzneimittels zusammenhängen, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit dem Arzneimittel angenommen wird oder nicht
- Jede neue Erkrankung oder Verschlimmerung einer bestehenden Erkrankung (Verschlimmerung der Art, Häufigkeit oder Schwere eines bekannten Zustands)
- Wiederauftreten einer intermittierenden Erkrankung (z. B. Kopfschmerzen), die zu Studienbeginn nicht vorlag
- Jede Verschlechterung eines Laborwerts oder einer anderen klinischen Untersuchung (z. B. EKG, Röntgenbild), die mit Symptomen einhergeht oder zu einer Änderung der Studienbehandlung oder der Begleittherapie oder zum Absetzen des Studienmedikaments führt
- Unerwünschte Ereignisse, die im Zusammenhang mit einer nach dem Prüfplan vorgeschriebenen Intervention stehen, einschließlich solcher, die vor der Zuweisung der Studienbehandlung auftreten (z. B. invasives Screening wie Biopsien)

UE wurden mittels Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 24.0, kodiert. Die Einstufung der Intensität der UE erfolgte unter Verwendung der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des National Cancer Institute (NCI), Version 4.03.

Vor Beginn der Behandlung mit der Prüfmedikation sollten nur schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gemeldet werden, die durch eine nach dem Protokoll vorgeschriebene Intervention verursacht wurden (z. B. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit invasiven Verfahren wie Biopsien). Alle anderen unerwünschten Ereignisse sollten nicht gemeldet werden.

Nach Beginn der Behandlung mit Gpt werden alle unerwünschten Ereignisse, unabhängig vom Zusammenhang mit dem Studienmedikament, bis 90 Tage nach der letzten Gabe von Glofitamab gemeldet.

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.

Zweitmalignome werden auf unbestimmte Zeit erfasst (auch wenn die Studie beendet wurde).

#### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) ist definiert als ein unerwünschtes medizinisches Ereignis, das mindestens eines der folgenden schwerwiegenden Kriterien erfüllt:

- tödlich war,
- lebensbedrohlich war,
- zu einer Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung führte,
- zu einer anhaltenden oder schwerwiegenden Behinderung/Invalidität führte,
- eine angeborene Anomalie oder ein Geburtsfehler war oder
- als ein anderes wichtiges medizinisches Ereignis eingestuft wurde.

### Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)

Folgende UE von besonderem Interesse wurden in den Studienunterlagen präspezifiziert:

- CRS (Grad  $\geq 2$ )
- Neurologische Ereignisse (Grad  $\geq 2$ )
- Hämophagozytäre Lymphohistiozytose
- Tumor-Lyse-Syndrom (TLS) (Grad  $\geq 3$ )
- Febrile Neutropenie (Grad  $\geq 3$ )
- AST-, ALT- oder Gesamtbilirubin- Erhöhung (Grad  $\geq 2$ )
- Disseminierte intravaskuläre Gerinnung (Grad  $\geq 2$ )
- Tumor-Flare-Reaktion (Grad  $\geq 2$ )
- Pneumonitis / interstitielle Lungenerkrankung (ausgenommen Pneumonie mit infektiöser Ätiologie)
- Kolitis (ohne infektiöse Ätiologie)
- Arzneimittel-induzierte Leberschädigung (DILI, Drug-induced liver injury)<sup>1)</sup>
- Verdachtsfall der Übertragung eines Infektionserregers durch ein Arzneimittel (STIAMP)<sup>1)</sup>
- Sekundäre Malignome (Hinweis: AESI ausschließlich für Obinutuzumab präspezifiziert)
- TLS (Hinweis: AESI ausschließlich für Obinutuzumab präspezifiziert).

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

#### Patientenrelevanz

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ ist insgesamt patientenrelevant. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

#### Validität

Die Erhebung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ in der Studie NP30179 wird als valide eingeschätzt.

### **2.3.5 Erhebungszeitpunkte**

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 6.

---

<sup>1)</sup> Angaben im Dossier, Modul 4: DILI und STIAMP wurden in den Studienunterlagen präspezifiziert und erhoben, sind jedoch nicht Teil der für Glofitamab (Columvi®) spezifischen AESI.

Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie NP30179

Studienperiode Endpunkt			14-Tage-Zyklus (Q2W Dosisschema) <sup>1)</sup>		21-Tage-Zyklus (Q3W Dosisschema) <sup>1)</sup>		EOT/ET (30 Tage nach der letzten Dosis) <sup>2)</sup>	SFU (90 Tage nach der letzten Dosis)	FU bis Progression <sup>3)</sup>	OS-Follow- up <sup>4)</sup>
	SCR <sup>5)</sup>	Z1 <sup>6)</sup>	Z1		Z2–Z12					
	bis 28T	-7T	T1	T8	T1	T8				
Gesamtüberleben			Kontinuierlich							
Vollständiges Ansprechen	x				x <sup>7)</sup>		x		x <sup>8)</sup>	
FACT-LymS		x	x		x <sup>9)</sup>		x		x	
EORTC QLQ-C30		x	x		x <sup>9)</sup>		x		x	
UE	Kontinuierlich <sup>10)</sup>									

<sup>1)</sup> Glofitamab wird am ersten Studientag eines jeden 21-tägigen Zyklus (d. h. Q3W) verabreicht. Die zweite Dosis wird 14 Tage (Q2W) nach der ersten Dosis am Tag Z2T1 verabreicht. Die nachfolgenden Dosen (ab Z2) werden nach einem Q3W-Dosierungsschema verabreicht.

<sup>2)</sup> Studienteilnehmende, die die Studienbehandlung abschließen oder vorzeitig abbrechen.

<sup>3)</sup> Patientinnen und Patienten, die bei EOT ein PR oder CR oder SD erreichen, können in den Zeitraum „FU bis zur Progression“ wechseln und werden alle 3 Monate untersucht, bis die Krankheit fortschreitet, eine neue Anti-Lymphom-Behandlung beginnt oder die Studie beendet wird, je nachdem, was zuerst eintritt.

<sup>4)</sup> Erhebung erfolgt alle 3 Monate.

<sup>5)</sup> Die Screeningphase beginnt mit der Unterschrift der Einverständniserklärung.

<sup>6)</sup> Einmalige Vorbehandlung mit Obinutuzumab (i.v.) vor der ersten Glofitamab-Infusion (7 Tage vorher).

<sup>7)</sup> Erhebung erfolgt ausschließlich zu den Zyklen 3, 6 und 9 (Tag 1).

<sup>8)</sup> Erhebung erfolgt alle 6 Monate.

<sup>9)</sup> Erhebung erfolgt in Zyklus 2, 3, 5, 7, 9 und 12 (Tag 1).

<sup>10)</sup> Erfassung der UE bis zu 90 Tage nach der letzten Gabe von Glofitamab. Eine Weiterbeobachtung von UE über den Zeitraum von 90 Tagen hinaus erfolgte für alle Todesfälle, SUE oder andere bedenkliche unerwünschte Ereignisse, von denen angenommen wird, dass sie mit der vorherigen Behandlung mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehen. Zweitmalignome werden auf unbestimmte Zeit erfasst (auch wenn die Studie beendet ist).

Abkürzungen: CR: Vollständiges Ansprechen; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Core Quality of Life Questionnaire; EOT: Behandlungsende (End of Treatment); ET: vorzeitiger Behandlungsabbruch (early Termination); FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subskala; FU: Follow-up; i.v.: intravenös; OS: Gesamtüberleben; PR: Partielle Remission; Q2W: alle 2 Wochen; Q3W: alle 3 Wochen; SCR: Screeningphase; SD: stabile Erkrankung; SFU: Sicherheits-Follow-up; (S)UE: (Schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse; T: Tag; Z: Zyklus

### 2.3.6 Statistische Methoden

Der SAP liegt aktuell in der Version 5 vom 26. Juli 2022 vor. Der für die Nutzenbewertung herangezogene Datenschnitt ist der 15. Juni 2022.

#### Analysepopulationen

Tabelle 7: Analysepopulationen in der Studie NP30179

Analysepopulation	Definition	In der NB berücksichtigte Endpunkte
ITT-Population	Alle Personen, die in die Studie eingeschlossen worden sind.	Gesamtüberleben
Efficacy-Evaluable Population	Alle Personen, die zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie auf ihr Ansprechen hin untersucht wurden, die die Behandlung oder die Studie vor der ersten Beurteilung des Ansprechens abgebrochen haben oder die lange genug an der Studie teilgenommen haben, um die erste geplante Beurteilung des Ansprechens zu erreichen (mindestens 49 Tage nach der ersten Gabe von Glofitamab oder 56 Tage nach der ersten Dosis von Obinutuzumab, zum Zeitpunkt des Datenschnitts).	Vollständiges Ansprechen
Sicherheitspopulation	Alle Personen, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments (Obinutuzumab oder Glofitamab) erhalten haben.	UE
PRO-Evaluable Population	Alle Personen in den Teil-III-Kohorten (D3 und D5), die einen Baselinewert und mindestens eine Bewertung der PRO-Skalen nach Baseline aufweisen.	EORTC QLQ-C30, FACT-LymS

Abkürzungen: 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; ITT: Intention to treat; NB: Nutzenbewertung; PRO: Patientenberichteter Outcome; UE: Unerwünschte Ereignisse

#### Datenschnitte

Es handelt sich um eine noch laufende Studie. Folgende Datenschnitte wurden von Seiten des pU eingereicht:

- 14.09.2021 (EMA-Datenschnitt 1)
- 15.06.2022 (EMA-Datenschnitt 2)
- 10.10.2022 (FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate)

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde der Datenschnitt vom 15.06.2022 herangezogen. Zusätzlich werden ergänzend die Sicherheitsendpunkte des Datenschnittes vom 10.10.2022 betrachtet.

#### Präspezifizierte Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen waren ausschließlich für den primären Wirksamkeitsendpunkt für die Kohorten D2 [Sub.2], D3 und D5 präspezifiziert und wurden für diesen vorgelegt (u. a. Alter, Geschlecht, Anzahl vorheriger Therapielinien).

### 2.4 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Da es sich bei der Studie NP30179 um eine Phase-I/II-Studie ohne Kontrollarm handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

### 3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

Für die Nutzenbewertung werden ausschließlich die Ergebnisse der zulassungsrelevanten Kohorten D2 [Sub.2], D3 und D5 berichtet (nähere Informationen siehe Kapitel 2.2).

#### 3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Tabelle 8: Allgemeine Angaben; Studie NP30179 (D2 [Sub.2], D3 und D5)  
(Datenschnitt: 15.06.2022 und 10.10.2022)

Studie NP30179	DCO: 15.06.2022	DCO: 10.10.2022
	n (%) <sup>1)</sup>	n (%) <sup>8)</sup>
ITT-Population <sup>2)</sup>	155 (100) <sup>7)</sup>	155 (100) <sup>7)</sup>
Sicherheitspopulation <sup>2)3)</sup>	154 (99,4)	154 (99,4)
Patientenstatus		
Weiterhin in der Studie	64 (41,3)	k. A.
Unter Behandlung mit Glofitamab <sup>4)</sup>	7 (4,5)	k. A.
Studienbehandlung von 12 Zyklen beendet	38 (24,5)	45 (29,2)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation	109 (70,3)	109 (70,8)
Aufgrund von:		
Krankheitsprogression	63 (40,6)	63 (40,9)
UE	11 (7,1)	11 (7,1)
Tod	11 (7,1)	11 (7,1)
Entscheidung durch Ärztin/Arzt	9 (5,8)	9 (5,8)
Rücknahme der Einverständniserklärung	5 (3,2)	5 (3,2)
Verschlechterung der Symptome	3 (1,9)	3 (1,9)
Fehlende Wirksamkeit	3 (1,9)	3 (1,9)
Andere Gründe	3 (1,9)	3 (1,9)
Protokollverletzung	1 (0,6)	1 (0,6)
Abbruch der Studie	91 (58,7)	95 (61,7)
Aufgrund von:		
Tod	81 (52,3)	84 (54,5)
Rücknahme der Einverständniserklärung	6 (3,9)	6 (3,9)
Lost to Follow-up	2 (1,3)	3 (1,9)
UE	1 (0,6)	1 (0,6)
Protokollverletzung	1 (0,6)	1 (0,6)
Mediane Behandlungsdauer in Monaten (min; max) <sup>5)</sup>	2,6 (0,03; 10,7) <sup>9)</sup>	4,8 (0,03; 10,7) <sup>9)</sup>
Anzahl der Behandlungszyklen: Median (min; max) <sup>5)</sup>	5 (1; 13)	5 (1; 13)
Mediane Beobachtungsdauer in Monaten (min; max) <sup>6)</sup>	9,1 (0,1; 29,2)	12,7 (k. A.)
Mediane Nachbeobachtungsdauer in Monaten (min; max)	k. A.	k. A.

<sup>1)</sup> Sofern nicht anders angegeben, beziehen sich die Angaben auf die ITT-Population (N = 155).

<sup>2)</sup> Definition, siehe Kapitel 2.3.6.

<sup>3)</sup> 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).

<sup>4)</sup> Hinweis in den Studienunterlagen: 4 von 7 Personen, die noch aktiv behandelt werden, hatten bereits zum Datenschnitt alle Zyklen der Erstbehandlung abgeschlossen (Personen der Kohorte D5). 3 Personen brachen eine erneute Behandlung mit Glofitamab ab und keine Person war zum vorliegenden Datenschnitt entweder aktiv in der Re-Therapie oder hatte die Re-Therapie beendet.

<sup>5)</sup> Angaben basieren auf der Sicherheitspopulation (N = 154). Allerdings beziehen sich die Angaben hier ausschließlich auf 145 der 154 Personen. Dieses lässt sich aus den Unterlagen nicht nachvollziehen.

- <sup>6)</sup> Die mediane Beobachtungsdauer ist definiert als Zeit von der Randomisierung (Angabe gemäß Studienbericht) bis zum Studienabbruch, Tod oder Datenschnitt, je nachdem, welcher Zeitpunkt der früheste ist. Unklar ist, was die Randomisierung im einarmigen Studiendesign umfasst.
- <sup>7)</sup> Anzahl an Personen in den jeweiligen Kohorten: D2 [Sub.2] = 7; D3 = 108; D5 = 40.
- <sup>8)</sup> Angaben liegen ausschließlich für die Sicherheitspopulation vor (N = 154).
- <sup>9)</sup> Eigene Berechnung: Monate = Tage\*0,032855 (Daten gemäß Studienbericht: 79 Tage (1; 326) [DCO: 15.06.2022]; 145 Tage (1; 326) [DCO: 10.10.2022].

Abkürzungen: DCO: Datenschnitt; FL: Follikuläres Lymphom; Gpt: Vorbehandlung mit Obinutuzumab; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; R/R: Rezidiert oder refraktär; UE: Unerwünschte Ereignisse

**Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie NP30179 (D2 [Sub.2], D3 und D5)  
(Datenschnitt: 15.06.2022)**

<b>Studie NP30179</b>	<b>ITT N = 155<sup>1)2)</sup></b>
<i>Alter (Jahre)</i>	
MW (SD)	63,1 (14,7)
Median (min; max)	66 (21; 90)
<i>Altersgruppe (Jahre), n (%)</i>	
< 65 Jahre	71 (48,8)
≥ 65 Jahre	84 (54,2)
<i>Geschlecht, n (%)</i>	
Männlich	101 (65,2)
Weiblich	54 (34,8)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i>	
Kaukasisch/weiß	119 (76,8)
Asiatisch	7 (4,5)
Afrikanisch/afroamerikanisch	3 (1,9)
Unbekannt	26 (16,9)
<i>Region, n (%)</i>	
Australien	8 (5,2)
Belgien	4 (2,6)
Kanada	2 (1,3)
Tschechische Republik	4 (2,6)
Dänemark	9 (5,8)
Spanien	20 (12,9)
Finnland	3 (1,9)
Frankreich	29 (18,7)
Italien	41 (26,5)
Neuseeland	3 (1,9)
Polen	8 (5,2)
Taiwan	6 (3,9)
Vereinigte Staaten	18 (11,6)
<i>ECOG-PS zu Baseline, n (%)</i>	
1	69 (44,5)
2	84 (54,2)
3	1 (0,6)
Fehlend/Unbekannt	1 (0,6)
<i>Tumorstadium zum Screening (Ann-Arbor), n (%)</i>	
Stadium I	10 (6,5)
Stadium II	25 (16,1)
Stadium III	31 (20,0)
Stadium IV	85 (54,8)
Unbekannt	4 (2,6)

<b>Studie NP30179</b>	<b>ITT N = 155<sup>1)2)</sup></b>
<i>Extranodale Erkrankung, n (%)</i>	
Ja	95 (61,3)
Nein	60 (38,7)
<i>Bulky Disease (&gt; 6 cm), n (%)</i>	
n	154
Ja	64 (41,3)
Nein	90 (58,1)
<i>Tumorhistologie zum Screening, n (%)</i>	
DLBCL	110 (71,0)
HGBCL	10 (6,5)
PMBCL	6 (3,9)
trFL	29 (18,7)
<i>IPI Risikofaktor, n (%)</i>	
Gering (0,1)	29 (18,7)
Mittel (2)	45 (29,0)
Hoch (3,4)	81 (52,3)
<i>Anzahl vorheriger Therapielinien, n (%)</i>	
2	61 (39,4)
3	49 (31,6)
> 3	45 (29,0)
<i>Anzahl vorheriger Therapielinien</i>	
MW (SD)	3,1 (1,2)
Median (min; max)	3 (2; 7)
<i>Art vorheriger Therapielinien, n (%)</i>	
Chemotherapie	155 (100)
Anti-CD20-Therapie	155 (100)
Alkylans	155 (100)
Anthrazykline	152 (98,1)
CAR-T-Therapie	52 (33,5)
Autologe Stammzelltransplantation	28 (18,1)
Konditionierungsschema für Stammzelltransplantation	31 (20,0)
Nicht-Anti-CD20-Therapie	25 (16,1)
Signalweg-Inhibitor	17 (11,0)
Immunmodulatorische Imide	22 (14,2)
Immuntherapie Nicht-Stammzelltransplantation	14 (9,0)
PI3K-Inhibitor	3 (1,9)
Andere	36 (23,2)
<i>Refraktär oder rezidiert zur vorhergehenden Therapie<sup>3)</sup>, n (%)</i>	
Refraktär	131 (84,5)
Rezidiert	24 (15,5)

<sup>1)</sup> Sofern nicht anders angegeben, beziehen sich die Angaben zur ITT-Population auf die Unterlagen aus dem Dossier Modul 4, da in den Studienunterlagen ausschließlich Angaben für die Sicherheitspopulation (N = 154) vorliegen.

<sup>2)</sup> Anzahl an Personen in den jeweiligen Kohorten: D2 [Sub.2] = 7; D3 = 108; D5 = 40.

<sup>3)</sup> Unabhängig der Therapielinie.

Abkürzungen: DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HGBCL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom; IPI: International Prognostic Index; ITT: Intention to treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Personen in der Studie; n: Anzahl der Personen mit Ereignis; PMBCL: Primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom; SD: Standardabweichung; trFL: transformiertes follikuläres Lymphom

### **Exposition mit der Studienmedikation**

Zur Exposition mit der Studienmedikation liegen lediglich Angaben für 145 von 154 Personen der Sicherheitspopulation vor (siehe Tabelle 8). Ausgehend von den 145 Personen erhielten 61,4 % weniger als 8 Zyklen und 29,7 % der Personen alle 12 Behandlungszyklen. Alle 154 Personen erhielten vorab eine Behandlung mit Obinutuzumab. Die mediane Anzahl der Obinutuzumab-Infusionen betrug 1,0 (Bereich: 1–3). Es ist unklar, wie die Exposition bei den fehlenden 9 Personen war und warum diese nicht mit in die Analyse einbezogen wurden.

### **Protokollverletzungen**

Der Anteil an wichtigen Protokollverletzungen betraf in der Sicherheitspopulation 94 Personen (61,0 %). Als häufigste Protokollverletzung wird bei 47 Personen (30,5 %) die fehlende PRO-Bewertung zu den geplanten Erhebungszeiten angegeben sowie die fehlende Übermittlung von SUE, AESI und dosislimitierender Toxizität (DLT) innerhalb von 24 Stunden bei 33 Personen (21,4 %) sowie Fehler bei der Verabreichung oder Dosierung bei 25 Personen (16,2 %).

### **Begleitmedikation**

Bei den 32 Personen, die Tocilizumab zur Behandlung eines schweren CRS erhielten, betrug die mediane Anzahl der Tocilizumab-Infusionen 1,0 (Spanne: 1–4) mit einer medianen Dauer von 1,0 Tagen (Bereich: 1–285). Anhand der in der Studie NP30179 dokumentierten Begleitmedikation ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

### **Folgetherapien**

Insgesamt erhielten 61 von 154 Personen (39,6 %) mindestens eine neue Anti-Lymphom-Behandlung, am häufigsten eine Strahlentherapie bei 7 Personen (4,5 %) und R-GemOx bei 3 Personen (1,9 %).

## **3.2 Mortalität**

Für das Gesamtüberleben wird zur Nutzenbewertung die ITT-Population der gepoolten Kohorten D2 [Sub.2] und D3 der Studie NP30179 herangezogen. Zum Datenschnitt 15.06.2022 lag die mediane Überlebenszeit bei ca. 10 Monaten. Die Wahrscheinlichkeit, nach 12 Monaten noch am Leben zu sein, betrug 48,7 %. Insgesamt wurden 65 (56,5 %) Todesfälle verzeichnet. Zensierungsgründe liegen in den Studienunterlagen nicht vor.

Ergänzend finden sich im Anhang die Ergebnisse zum Gesamtüberleben der gepoolten Kohorten D2 [Sub.2], D3 und D5. Diese wurden ergänzend dargestellt, da die Kohorte D5 eine deutlich geringere Nachbeobachtungszeit als die beiden anderen Kohorten aufwies und in Kohorte 5 bereits vor Monat 12 viele Zensierungen zu verzeichnen waren.

**Tabelle 10: Gesamtüberleben; Studie NP30179, ITT-Population (D2 [Sub.2] und D3) (Datenschnitt: 15.06.2022)**

<b>Studie NP30179 Gesamtüberleben</b>	<b>ITT-Population N = 115</b>
Tod jeglicher Ursache, n (%)	65 (56,5)
Zensierungen, n (%) <sup>1)2)</sup>	50 (43,5)
Mediane Überlebenszeit (Monate) [95%-KI] <sup>3)</sup>	10,2 [7,5; 15,7]
<b>Gesamtüberleben</b>	
Monat 6, KM-Schätzer (%) [95%-KI] <sup>4)</sup>	69,6 [60,9; 78,3]
Monat 12, KM-Schätzer (%) [95%-KI] <sup>4)</sup>	48,7 [39,2; 58,2]

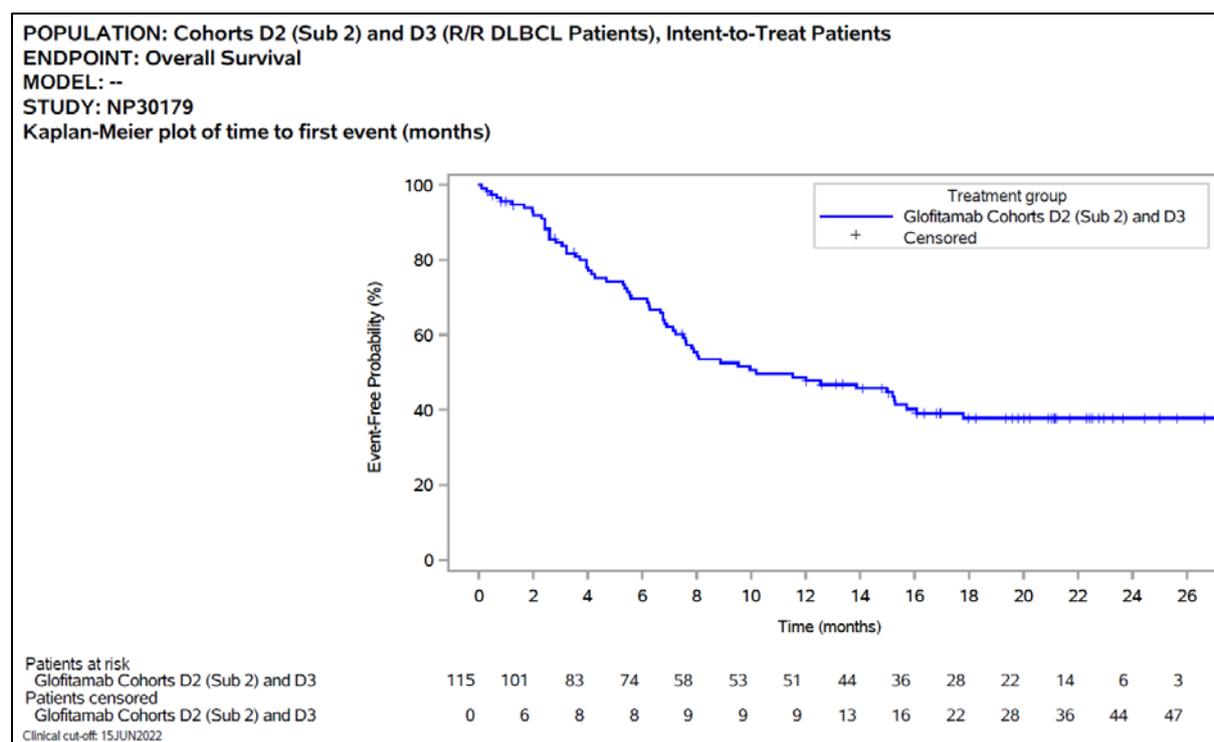
<sup>1)</sup> Bei Personen, die zum Zeitpunkt der Analyse noch am Leben sind (einschließlich derjenigen, die zur Nachbeobachtung ausgeschieden sind), werden die Daten zum Gesamtüberleben an dem Tag zensiert, an dem sie nachweislich zum letzten Mal am Leben waren.

<sup>2)</sup> Es liegen keine Informationen zu den Zensierungsgründen, z. B. Anzahl an Personen Lost to Follow-up vor.

<sup>3)</sup> 95%-KI: Brookmeyer und Crowley.

<sup>4)</sup> 95%-KI: Greenwood Formel.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier



**Abbildung 2: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Gesamtüberleben, ITT-Population (Kohorten D2 [Sub.2] und D3), Datenschnitt 15.06.2022) [6]**

### **3.3 Morbidität**

#### **Symptomatik (mittels EORTC QLQ-C30)**

Auf eine Darstellung der Ergebnisse zur Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30 für die zusammengefassten Kohorten D3 und D5 wird u. a. aufgrund von Unklarheiten hinsichtlich der Bezugspopulation nachfolgend verzichtet (nähere Informationen siehe Kapitel 4.4).

#### **FACT-LymS**

Auf eine Darstellung der Ergebnisse des FACT-LymS für die zusammengefassten Kohorten D3 und D5 wird u. a. aufgrund von Unklarheiten hinsichtlich der Bezugspopulation nachfolgend verzichtet (nähere Informationen siehe Kapitel 4.4).

### **3.4 Lebensqualität**

#### **Lebensqualität (mittels EORTC QLQ-C30)**

Auf eine Darstellung der Ergebnisse der Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 für die zusammengefassten Kohorten D3 und D5 wird u.a. aufgrund von Unklarheiten hinsichtlich der Bezugspopulation nachfolgend verzichtet (nähere Informationen siehe Kapitel 4.4).

### **3.5 Sicherheit**

Die Auswertungen zur Sicherheit beziehen sich auf die Sicherheitspopulation (N = 154). Alle UE wurden innerhalb der Studienlaufzeit sowie bis 90 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation oder dem Beginn einer anderen Krebsbehandlung, je nachdem, was zuerst eintrat, erhoben. Nach dem UE-Meldezeitraum wurden nur SUE gemeldet, bei denen ein Zusammenhang mit der vorherigen Studienbehandlung festgestellt wurde. Angaben zur medianen Nachbeobachtungsdauer liegen in den Studienunterlagen nicht vor.

Zum vorliegenden Datenschnitt 15. Juni 2022 sind bei 152 von 154 Personen (98,7 %) UE aufgetreten. Von diesen wiesen 63,6 % ein UE des CTCAE-Grades  $\geq 3$  und 48,7 % ein SUE auf. 14 Personen (9,1 %) brachen die Behandlung mit Glofitamab aufgrund von UE ab. Ein Therapieabbruch aufgrund eines UE durch Obinutuzumab wurde bei keiner Person registriert. Zum Datenschnitt vom 10.10.2022 zeigen sich keine wesentlichen Änderungen der UE-Gesamtraten (siehe Tabelle 11).

Das Fortschreiten der Grunderkrankung (Ereignisse des PT „disease progression“) wurde in der Studie nicht als UE erhoben. Das pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung in den beobachteten UE enthalten sind. Zusätzliche Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von Ereignissen, die mit dem Fortschreiten der Grunderkrankung in Verbindung standen, wurden nicht vorgelegt.

*Tabelle 11: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studie NP30179, Sicherheitspopulation (D2 [Sub.2], D3 und D5) (Datenschnitt: 15.06.2022 und 10.10.2022)*

Studie NP30179 Personen mit $\geq 1$ Ereignis	DCO: 15.06.2022	DCO: 10.10.2022
	Sicherheitspopulation N = 154 n (%)	Sicherheitspopulation N = 154 n (%)
UE	152 (98,7)	152 (98,7)
UE CTCAE-Grad $\geq 3$	98 (63,6)	99 (64,3)
SUE	75 (48,7)	75 (48,7)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte <sup>1)</sup>	14 (9,1)	14 (9,1)

<sup>1)</sup> Angabe bezieht sich auf die Personen, die die Studienmedikation von Glofitamab abgebrochen haben. Ein Abbruch der Prämedikation mit Obinutuzumab wurde bei keiner Person berichtet.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO: Datenschnitt; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

### Unerwünschte Ereignisse

*Tabelle 12: UE jeglichen Schweregrades mit Inzidenz  $\geq 10$  %; Studie NP30179, Sicherheitspopulation (D2 [Sub.2], D3 und D5) (Datenschnitt: 15.06.2022)*

Studie NP30179 UE mit Inzidenz $\geq 10$ %  MedDRA-Systemorganklasse <sup>1)</sup> Preferred Term	Sicherheitspopulation N = 154 n (%)
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	<b>105 (68,2)<sup>2)</sup></b>
CRS <sup>3)4)</sup>	103 (66,9)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>86 (55,8)</b>
Neutropenie	55 (35,7)
Anämie	47 (30,5)
Thrombozytopenie	33 (21,4)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>73 (47,4)</b>
Obstipation	21 (13,6)
Diarrhö	20 (13,0)
Übelkeit	16 (10,4)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>66 (42,9)</b>
Hypophosphatämie	27 (17,5)
Hypomagnesiämie	22 (14,3)
Hypokalzämie	19 (12,3)
Hypokaliämie	17 (11,0)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>65 (42,2)</b>
Fieber	25 (16,2)
Fatigue	18 (11,7)

<b>Studie NP30179</b> <b>UE mit Inzidenz <math>\geq 10</math> %</b>	<b>Sicherheitspopulation</b> <b>N = 154</b> n (%)
<b>MedDRA-Systemorganklasse<sup>1)</sup></b> Preferred Term	
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>62 (40,3)</b>
<b>Untersuchungen</b>	<b>46 (29,9)</b>
<b>Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen</b>	<b>43 (27,9)</b>
Rückenschmerzen	16 (10,4)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>39 (25,3)</b>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	<b>36 (23,4)</b>
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>30 (19,5)</b>
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)</b>	<b>26 (16,9)</b>
Tumor-Flare <sup>3)</sup>	17 (11,0)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>20 (13,0)</b>
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	<b>17 (11,0)<sup>5)</sup></b>

<sup>1)</sup> MedDRA 25.0.

<sup>2)</sup> Unterschiedliche Angaben in den Studienunterlagen: N = 105 (68,2 %) vs. N = 101 (65,6 %).

<sup>3)</sup> Als AESI präspezifiziert.

<sup>4)</sup> Graduierung nach Lee 2014; Graduierung nach ASTCT-Grad N = 99 (64,3 %).

<sup>5)</sup> Unterschiedliche Angaben zwischen Studienbericht vs. Modul 4 Dossier: N = 17 (11,0 %) vs. N = 18 (11,7 %).

Abkürzungen: AESI: UE von besonderem Interesse; ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

### Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ )

*Tabelle 13: Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) mit Inzidenz  $\geq 5$  %; Studie NP30179, Sicherheitspopulation (D2 [Sub.2], D3 und D5) (Datenschnitt: 15.06.2022)*

<b>Studie NP30179</b> <b>Schwere UE mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> (mit Inzidenz <math>\geq 5</math> %)</b>	<b>Sicherheitspopulation</b> <b>N = 154</b> n (%)
<b>MedDRA-Systemorganklasse<sup>1)</sup></b> Preferred Term	
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>54 (35,1)</b>
Neutropenie	39 (25,3)
Anämie	12 (7,8)
Thrombozytopenie	10 (6,5)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>26 (16,9)</b>
<b>Untersuchungen</b>	<b>18 (11,7)</b>
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>17 (11,0)</b>
Hypophosphatämie	9 (5,8)

<sup>1)</sup> MedDRA 25.0.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

## Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 14: SUE mit Inzidenz  $\geq 5\%$ ; Studie NP30179, Sicherheitspopulation (D2 [Sub.2], D3 und D5)  
(Datenschnitt: 15.06.2022)

Studie NP30179 SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$  MedDRA-Systemorganklasse <sup>1)</sup> Preferred Term	Sicherheitspopulation N = 154 n (%)
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	<b>34 (22,1)</b>
CRS <sup>2)3)</sup>	34 (22,1)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>28 (18,2)</b>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>10 (6,5)</b>
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)</b>	<b>8 (5,2)</b>

<sup>1)</sup> MedDRA 25.0.

<sup>2)</sup> Als AESI präspezifiziert.

<sup>3)</sup> Unterteilung nach Lee 2014; Unterteilung nach ASTCT-Grad N = 16 (10,4 %).

Abkürzungen: AESI: UE von besonderem Interesse; ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

## Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

A priori wurden AESI für Glofitamab als auch für Obinutuzumab im Studienprotokoll präspezifiziert (siehe Kapitel 2.3.4).

Tabelle 15: UE von besonderem Interesse für Glofitamab; Studie NP30179, Sicherheitspopulation (D2 [Sub.2], D3 und D5) (Datenschnitt: 15.06.2022)

Studie NP30179 UE von besonderem Interesse  Preferred Term	Sicherheitspopulation N = 154 n (%)
<b>CRS (Grad <math>\geq 2</math>)<sup>1)</sup></b>	<b>29 (18,8)</b>
CRS (Grad $\geq 3$ ) <sup>2)</sup>	5 (3,2)
CRS (SUE) <sup>3)</sup>	18 (11,7) <sup>4)</sup>
<b>Neurologische Ereignisse (Grad <math>\geq 2</math>)<sup>5)</sup></b>	<b>22 (14,3)</b>
Neurologische Ereignisse (Grad $\geq 3$ )	4 (2,6)
Neurologische Ereignisse (SUE)	3 (1,9)
<b>Hämophagozytäre Lymphohistiozytose</b>	<b>0</b>
Hämophagozytäre Lymphohistiozytose (Grad $\geq 3$ )	0
Hämophagozytäre Lymphohistiozytose (SUE)	0
<b>Tumor-Lyse-Syndrom (Grad <math>\geq 3</math>)<sup>6)</sup></b>	<b>2 (1,3)</b>
Tumor-Lyse-Syndrom (SUE)	0
<b>Febrile Neutropenie (Grad <math>\geq 3</math>)</b>	<b>4 (2,6)</b>
Febrile Neutropenie (SUE)	3 (1,9)

<b>Studie NP30179 UE von besonderem Interesse</b>	<b>Sicherheitspopulation N = 154 n (%)</b>
<b>Preferred Term</b>	
<b>AST-, ALT- oder Gesamtbilirubin-Erhöhung (Grad ≥ 2)</b>	<b>11 (7,1)</b>
AST-, ALT- oder Gesamtbilirubin-Erhöhung (Grad ≥ 3)	6 (3,9)
AST-, ALT- oder Gesamtbilirubin-Erhöhung (SUE)	0
<b>Disseminierte intravaskuläre Gerinnung (Grad ≥ 2)</b>	<b>0</b>
Disseminierte intravaskuläre Gerinnung (Grad ≥ 3)	0
Disseminierte intravaskuläre Gerinnung (SUE)	0
<b>Tumor-Flare-Reaktion (Grad ≥ 2)</b>	<b>11 (7,1)</b>
Tumor-Flare-Reaktion (Grad ≥ 3)	4 (2,6)
Tumor-Flare-Reaktion (SUE)	4 (2,6)
<b>Pneumonitis / interstitielle Lungenerkrankung<sup>7)</sup></b>	<b>2 (1,3)</b>
Pneumonitis / interstitielle Lungenerkrankung (Grad ≥ 3)	1 (0,6)
Pneumonitis / interstitielle Lungenerkrankung (SUE)	0
<b>Kolitis<sup>8)</sup></b>	<b>1 (0,6)</b>
Kolitis (Grad ≥ 3)	1 (0,6)
Kolitis (SUE)	1 (0,6)
<b>Zweitmalignome<sup>9)</sup></b>	<b>1 (0,6)</b>
Zweitmalignome (Grad ≥ 3)	0
Zweitmalignome (SUE)	0

<sup>1)</sup> Graduierung nach Lee 2014; Graduierung nach ASTCT N = 25 (16,2 %).

<sup>2)</sup> Graduierung nach Lee 2014; Graduierung nach ASTCT N = 6 (3,9 %).

<sup>3)</sup> Graduierung nach Lee 2014; Graduierung nach ASTCT N = 16 (10,4 %).

<sup>4)</sup> Inkonsistenzen zu den angegebenen SUE in Tabelle 14 (N = 34) und Tabelle 15 (N = 18) lassen sich anhand der eingereichten Unterlagen nicht erklären.

<sup>5)</sup> Neurologische Ereignisse umfassen PT, die in den folgenden SOC gemeldet werden: (1) Erkrankungen des Nervensystems und (2) Psychiatrische Erkrankungen.

<sup>6)</sup> TLS ebenfalls als AESI für Obinutuzumab präspezifiziert. Allerdings wurden keine TLS (unabhängig vom CTCAE-Grad) für Obinutuzumab dokumentiert.

<sup>7)</sup> Pneumonie mit infektiöser Ätiologie ist hier nicht umfasst.

<sup>8)</sup> Kolitis mit infektiöser Ätiologie ist hier nicht umfasst.

<sup>9)</sup> Zweitmalignome wurden ausschließlich als UE von besonderem Interesse bei Obinutuzumab erfasst.

Abkürzungen: AESI: UE von besonderem Interesse; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Term/s; SOC: Systemorganklasse; (S)UE: (Schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; TLS: Tumor-Lyse-Syndrom.

## 4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

### 4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Glofitamab

Die vorliegende Bewertung von Glofitamab als Monotherapie bezieht sich auf das Anwendungsgebiet der Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (R/R) diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach 2 oder mehr systemischen Behandlungslinien [10]. Die Zulassung von Glofitamab erfolgte unter besonderen Bedingungen am 26. April 2023. Die Auflagen für die Zulassung beinhalten zum einen den aktualisierten Studienbericht der Zulassungsstudie NP30179 mit einer Nachbeobachtung von mindestens 2 Jahren nach Behandlungsende der letzten in die primäre Sicherheitspopulation der Studie NP30179 eingeschlossenen Person. Zum anderen sollen die Ergebnisse der Studie GO41944, einer offenen, multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin plus Oxaliplatin gegenüber Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, zur Verfügung gestellt werden. Die finalen Ergebnisse werden für die Studie NP30179 im 4. Quartal 2024 und für die Studie GO41944 im 3. Quartal 2024 erwartet [4].

Für die Bewertung von Glofitamab liegen Daten der einarmigen Phase-I/II-Studie vor. Das eingeschlossene Patientenkollektiv umfasst in der Studie insgesamt 17 verschiedene Kohorten mit diversen Krankheitsentitäten bei Personen mit rezidiviertem/refraktärem (R/R) B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (siehe Kapitel 2.2). So wurden in die Studie Erwachsene mit einem histologisch bestätigten hämatologischen Malignom mit angenommener CD20-Exprimierung, die zudem ein Rezidiv nach mindestens einer Vortherapie oder fehlendes Ansprechen auf mindestens eine Vortherapie und keine verfügbaren Behandlungsoptionen, die das Überleben verlängern würden (z. B. Standard-Chemotherapie oder autologe Stammzelltransplantation) aufweisen, eingeschlossen. Es liegen nur begrenzte Daten über Personen mit CD20-negativem DLBCL vor [4]. Für die Nutzenbewertung werden aus der Studie NP30179 lediglich die Kohorten D2 (hier ausschließlich die Subkohorte 2 [Sub.2]), D3 und D5 herangezogen, die gemäß der Zulassung bzw. Fachinformation das Anwendungsgebiet (R/R DLBCL nach  $\geq 2$  Vortherapien) umfassen und das entsprechende Dosisschema von Glofitamab, die dosiskonforme Vorbehandlung mit Obinutuzumab sowie die Prämedikation und Prophylaxe für CRS erhielten. Die in der Fachinformation empfohlene Dosierung von Glofitamab wurde in den 3 Kohorten der Studie untersucht [10].

### 4.2 Design und Methodik der Studie NP30179

Die Nutzenbewertung stützt sich auf die noch laufende offene, multizentrische, einarmige Phase-I/II-Studie NP30179. Grundlage dieser Bewertung sind die Ergebnisse für den Datenschnitt vom 15. Juni 2022.

Die Nutzenbewertung berücksichtigt nur diejenigen Kohorten aus der Studie NP30179, die gemäß der Zulassung bzw. Fachinformation das Anwendungsgebiet (rezidiviertes oder refraktäres DLBCL nach 2 oder mehr systemischen Behandlungslinien) umfassen und das entsprechende Dosisschema von Glofitamab, die dosiskonforme Vorbehandlung mit Obinutuzumab sowie die Prämedikation und Prophylaxe für CRS erhielten [10] (d. h. D2 [Sub.2], D3 und D5; ITT: N = 155). Für die relevante Studienpopulation in der Nutzenbewertung liegen hinsichtlich der umfangreichen Protokolländerungen keine Angaben vor, wie viele Personen zum jeweiligen Protokoll in die für die Nutzenbewertung relevanten Kohorten bereits eingeschlossen waren.

Alle eingeschlossenen Personen erhielten nach einer Vorbehandlung mit 1.000 mg Obinutuzumab an Tag 8 des 1. Behandlungszyklus Glofitamab (Columvi®) als Monotherapie in 21-tägigen Zyklen als dosissteigerndes Regime bis zu einer maximalen Dosis von 30 mg. Bei 25 Personen (16,2 %) wurden wichtige Protokollverletzungen, die Fehler bei der Verabreichung oder Dosierung von Glofitamab beinhalten, dokumentiert.

Bezogen auf die Sicherheitspopulation (N = 154) lag die mediane Behandlungsdauer bzw. Beobachtungsdauer zum Datenschnitt vom 15. Juni 2022 bei 2,6 Monaten bzw. 9,1 Monaten. Weniger als die Hälfte der eingeschlossenen Personen befindet sich noch in der Studie (41,3 %). Keine Person ist zum aktuellen Datenschnitt in aktiver Behandlung. 61,4 % der Personen erhielten weniger als 8 Zyklen und 29,7 % der Personen erhielten wie gemäß Fachinformation vorgesehen alle 12 Behandlungszyklen (N = 43). Ein Abbruch der Studienmedikation erfolgte bei 109 Personen (70,8 %), am häufigsten aufgrund eines Fortschreitens der Erkrankung (40,6 %). Von den 91 Personen, die die Studie abgebrochen haben, sind 81 Personen verstorben (nähere Angaben zum Gesamtüberleben siehe Kapitel 4.3). In den Studienunterlagen finden sich keine separaten Angaben zu den einzelnen Kohorten hinsichtlich der Beobachtungs- und Behandlungsdauer. Auch fehlen Angaben, wann die erste Person in den jeweiligen Kohorten die erste bzw. letzte Visite hatte.

In die Studie NP30179 wurden mehr Personen männlichen Geschlechts (65,2 %) eingeschlossen. Im Median waren die Personen 66 Jahre alt und hatten vor Studienbeginn im Median 3 vorherige Therapielinien erhalten. Die Mehrzahl der Personen war refraktär gegenüber der vorgehenden Therapie (84,5 %).

Eine erneute Behandlung mit Glofitamab bei bestätigtem Fortschreiten der Erkrankung nach Abschluss einer Erstbehandlung mit Glofitamab wird in Betracht gezogen, wenn ein Fortschreiten der Erkrankung durch Röntgenaufnahmen bestätigt wird, wie in den Lugano-Kriterien definiert. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts befand sich keine Person unter Re-Therapie.

Das Verzerrungspotential der Studie NP30179 wird aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns als hoch eingeschätzt.

### **4.3 Mortalität**

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind lediglich deskriptiv, da es sich bei der Studie NP30179 um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe handelt. Für die Nutzenbewertung wurde die Auswertung zum Gesamtüberleben für die ITT-Population der gepoolten Kohorten D2 [Sub.2] und D3 der Studie NP30179 herangezogen, da in der Kohorte D5 bereits viele Personen vor Monat 12 zensiert wurden.

Von 115 Personen in der ITT-Population waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts 65 Personen (56,5 %) verstorben. Zensierungsgründe liegen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht vor. Das Gesamtüberleben zu Monat 12 liegt bei 48,7 % (95%-KI: [39,2; 58,2]).

Eine Interpretation und Bewertung der geschätzten Überlebenszeit ist aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich. Der Effekt von Glofitamab auf die Mortalität kann auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden.

## 4.4 Morbidität

### Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30 und FACT-LymS

Die Erhebung der Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30 und FACT-LymS erfolgte ausschließlich in den Kohorten D3 und D5. A priori sollte gemäß SAP die Auswertung in der PRO Evaluable Population erfolgen. Diese umfasst alle Personen, für die sowohl ein Baseline- und ein Postbaselinewert vorliegen. Gemäß den Angaben im Studienbericht sind das 92 von 109 Personen (84,4 %) im D3-Behandlungsarm und 36 von 41 Personen (87,8 %) im D5-Behandlungsarm. Insgesamt ergibt sich daraus eine Zahl von insgesamt 128 Personen für die auswertbare PRO Evaluable Population. Für diese Population konnten jedoch in den Studienunterlagen keine Ergebnisse identifiziert werden.

Mit dem Dossier, Modul 4 wurden Ergebnisse für den EORTC QLQ-C30 und den FACT-LymS für eine Population von 147 Personen vorgelegt. Es kann nicht nachvollzogen werden, warum sich die Fallzahlen zwischen Studienbericht und Modul 4 unterscheiden. Auch die vom pU berechneten Rücklaufquoten im Dossier, Modul 4 Anhang, sind nicht nachvollziehbar und beziehen sich nicht auf die ITT- bzw. PRO Evaluable Population, sondern auf die Anzahl an Personen, die zum jeweiligen Zyklus noch in der Studie sind. Dies wird als nicht sachgerecht bewertet. Augenscheinlich sind die erforderlichen Rücklaufquoten von ( $\geq 70$  %) nur bis Zyklus 2 erreicht.

Darüber hinaus wird für den EORTC QLQ-C30 in den Dossierunterlagen eine Responderanalyse für die Verschlechterung von 10 Punkten dargestellt. Als Referenzpopulation werden 127 Personen herangezogen. Unklar ist zum einen die Angabe der Bezugspopulation und zum anderen der Zeitraum für die Responderanalyse. Ähnliches gilt für den FACT-LymS. Hier wurde eine Responderanalyse für die Verschlechterung von 9 Punkten dargestellt. Als Referenzpopulation werden 124 Personen herangezogen. Unklar ist auch hier zum einen die Angabe zur Fallzahl der Bezugspopulation und zum anderen der Zeitraum für die Responderanalyse.

Hinzu kommt, dass bei 47 Personen (30,5 %) die fehlende PRO-Bewertung zu den geplanten Erhebungszeiten als häufigste Protokollverletzung angegeben wurde. Es kann abschließend nicht eingeschätzt werden, ob und wenn ja in welchem Abstand zu den geplanten Erhebungszeitpunkten die PRO-Bewertungen nachgeholt wurden.

Aufgrund der genannten Inkonsistenzen zwischen Studienunterlagen und Dossierunterlagen sowie den adressierten Unstimmigkeiten bzgl. der unterschiedlichen Bezugspopulation, den vom pU falsch berechneten Rücklaufquoten sowie der vorgelegten Responderanalyse wird auf eine Darstellung der Ergebnisse der Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30 verzichtet.

## 4.5 Lebensqualität

Siehe Ausführungen zur Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30 (Kapitel 4.4).

## 4.6 Sicherheit

Die Auswertungen zur Sicherheit beziehen sich auf die Sicherheitspopulation (N = 154). Zum vorliegenden Datenschnitt 15. Juni 2022 sind bei 152 von 154 Personen (98,7 %) UE aufgetreten. Von diesen wiesen 63,6 % ein UE des CTCAE-Grades  $\geq 3$  und 48,7 % ein SUE auf. 14 Personen (9,1 %) brachen die Behandlung von Glofitamab aufgrund von UE ab. Ein Therapieabbruch aufgrund eines UE durch Obinutuzumab wurde bei keiner Person dokumentiert. Zum Datenschnitt vom 10.10.2022 zeigen sich keine wesentlichen Änderungen

(siehe Tabelle 11). Das pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung in den beobachteten UE enthalten sind.

UE jeglichen Schweregrades wurden bei mindestens 50 % der Personen in der SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ (häufigster PT: CRS [66,9 %]) und „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (häufigster PT: Neutropenie [35,7 %]) dokumentiert.

Schwere UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  wurden bei einem Drittel der Personen in der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ dokumentiert (häufigster PT: Neutropenie [25,3 %]). SUE traten am häufigsten in der SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ (häufigster PT: CRS [22,1 %]) auf. Die präspezifizierten UE von besonderem Interesse wurden am häufigsten für das CRS (Grad  $\geq 2$ ) und neurologische Ereignisse (Grad  $\geq 2$ ) berichtet (jeweils  $\geq 10$  % der Personen). Allerdings ergeben sich Inkonsistenzen zwischen der Anzahl an berichteten SUE und AESI (SUE) zum Ereignis CRS, die sich nicht anhand der eingereichten Unterlagen erklären lassen: (N = 34 vs. N = 18).

Alle UE wurden innerhalb der Studienlaufzeit sowie bis 90 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation oder dem Beginn einer anderen Krebsbehandlung, je nachdem, was zuerst eintrat, erhoben. Nach dem UE-Meldezeitraum wurden nur SUE gemeldet, bei denen ein Zusammenhang mit der vorherigen Studienbehandlung festgestellt wurde. 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. Vor dem Hintergrund, dass die mediane Behandlungsdauer zu den vorgelegten Datenschnitten bei nur 2,6 bzw. 4,8 Monaten liegt und die Erfassung bestimmter Sicherheitsendpunkte nach Behandlungsende sehr selektiv sowie nicht verpflichtend und zentral erhoben werden, können keine Aussagen zur Langzeitsicherheit getroffen werden. Das entspricht den Diskussionspunkten im EPAR zu Glofitamab und den Bedingungen im Rahmen der bedingten Zulassung [4]. Hinzu kommt, dass bei 33 Personen (21,4 %) wichtige Protokollverletzungen hinsichtlich der fehlenden Übermittlung von u. a. SUE und AESI dokumentiert wurden.

Vor dem Hintergrund eines fehlenden Vergleichs ist eine abschließende Bewertung zur Sicherheit von Glofitamab nicht möglich.

## **5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

## 6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Glofitamab ist zugelassen als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach 2 oder mehr systemischen Behandlungslinien [10]. Die Nutzenbewertung von Glofitamab basiert auf der zulassungsbe gründenden Studie NP30179. Es handelt sich bei der Studie NP30179 um eine noch laufende offene, multizentrische, einarmige Phase-I/II-Studie. Für die Nutzenbewertung werden aus der Studie NP30179 lediglich die Kohorten D2 (hier ausschließlich die Subkohorte 2 [Sub.2]), D3 und D5 herangezogen, die gemäß der Zulassung bzw. Fachinformation das Anwendungsgebiet umfassen und das entsprechende Dosisschema von Glofitamab, die dosiskonforme Vorbehandlung mit Obinutuzumab sowie die Prämedikation und Prophylaxe für CRS erhielten [10].

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

Tabelle 16: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie NP30179

Studie NP30179 <sup>1)</sup> Darstellung der Ergebnisse	Glofitamab N = 155 <sup>2)</sup>	
<b>Endpunktkategorie Mortalität</b>		
<b>Gesamtüberleben</b>	N <sup>3)</sup>	
Todesfälle, n (%)	115	65 (56,5)
KM-Schätzer zu Monat 12, % [95%-KI] <sup>4)</sup>		48,7 [39,2; 58,2]
Mediane Überlebenszeit, Monate [95%-KI] <sup>5)</sup>		10,2 [7,5; 15,7]
<b>Sicherheit<sup>6)</sup></b>	N <sup>9)</sup>	Personen mit Ereignis, n (%)
UE (CTCAE-Grad $\geq$ 3) <sup>7)</sup>	154	98 (63,6)
SUE <sup>8)</sup>		75 (48,7)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte		14 (9,1)

<sup>1)</sup> Datenschnitt vom 15. Juni 2022.

<sup>2)</sup> ITT-Population (D2 [Sub.2], D3 und D5): N = 155.

<sup>3)</sup> ITT-Population (D2 [Sub.2] und D3): N = 115.

<sup>4)</sup> 95%-KI: Greenwood Formel.

<sup>5)</sup> 95%-KI: Brookmeyer und Cowley.

<sup>6)</sup> Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignissen) sind in Kapitel 3.5 dargestellt.

<sup>7)</sup> UE, unabhängig vom Zusammenhang mit dem Studienmedikament, wurden bis 90 Tage nach der letzten Gabe von Glofitamab gemeldet.

<sup>8)</sup> 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.

<sup>9)</sup> Sicherheitspopulation (D2 [Sub.2], D3 und D5): N = 154

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis

## Referenzen

1. **Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al.** The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(5):365-376.
2. **Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al.** Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32(27):3059-3068.
3. **Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al.** Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(5):579-586.
4. **European Medicines Agency (EMA).** Columvi: European public assessment report EMEA/H/C/005751/0000 [online]. 26.04.2023. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 15.08.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/columvi-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/columvi-epar-public-assessment-report_en.pdf).
5. **Hlubocky FJ, Webster K, Cashy J, Beaumont J, Cella D.** The development and validation of a measure of health-related quality of life for non-Hodgkin's lymphoma: the functional assessment of cancer therapy—lymphoma (FACT-Lym). *Lymphoma* 2013;2013:1-9.
6. **Hoffmann-La Roche.** A multicenter, open-label, phase I/II Study to evaluate the safety, efficacy, tolerability and pharmacokinetics of escalating doses of glofitamab (RO7082859) as a single agent and in combination with obinutuzumab. Administered after a fixed, single dose pre-treatment of obinutuzumab (Gazyva®/Gazyvaro®) in patients with relapsed/refractory B-Cell Non-Hodgkin's lymphoma, study NP30179; clinical study report [unveröffentlicht]. 15.06.2022.
7. **Hoffmann-La Roche.** A multicenter, open-label, phase I/II Study to evaluate the safety, efficacy, tolerability and pharmacokinetics of escalating doses of glofitamab (RO7082859) as a single agent and in combination with obinutuzumab. Administered after a fixed, single dose pre-treatment of obinutuzumab (Gazyva®/Gazyvaro®) in patients with relapsed/refractory B-Cell Non-Hodgkin's lymphoma; protocol [unveröffentlicht]. 27.05.2021.
8. **Hoffmann-La Roche.** A multicenter, open-label, phase I/II Study to evaluate the safety, efficacy, tolerability and pharmacokinetics of escalating doses of glofitamab (RO7082859) as a single agent and in combination with obinutuzumab. Administered after a fixed, single dose pre-treatment of obinutuzumab (Gazyva®/Gazyvaro®) in patients with relapsed/refractory B-Cell Non-Hodgkin's lymphoma; statistical analysis plan, version 5 [unveröffentlicht]. 28.07.2023.
9. **Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J.** Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998;16(1):139-144.
10. **Roche.** Columvi 2,5 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Columvi 10 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. Berlin: Juli 2023. [Zugriff: 16.08.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. **Roche Pharma.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Glofitamab, Erwachsene Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem (R/R) diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 28.07.2023.

## Anhang

### Vollständiges Ansprechen bewertet durch IRC mittels Lugano-Kriterien (2014) – ergänzend berichteter Endpunkt

*Tabelle 17: Vollständiges Ansprechen; Studie NP30179, Efficacy-Evaluable Population (D2 [Sub.2], D3 und D5) (Datenschnitt: 15.06.2022) – ergänzend berichtet*

<b>Studie NP30179 Vollständiges Ansprechen</b>	<b>Efficacy-Evaluable Population N = 155</b>
CR erreicht, n (%) <sup>1)</sup> [95%-KI] <sup>2)</sup>	62 (40,0) [32,2; 48,2]

<sup>1)</sup> Personen, bei denen die PET-CT-Bewertung fehlt oder nicht vorliegt, werden als Non-Responder eingestuft (N = 75 [48,4 %]).

<sup>2)</sup> 95%-KI nach Clopper-Pearson-Methode.

Abkürzungen: CR: vollständiges Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; PET-CT: Positronen-Emissions-Tomographie

### Gesamtüberleben der gepoolten Kohorten D2 [Sub.2], D3 und D5 – ergänzend berichtet

In Tabelle 18 ist das Gesamtüberleben für die ITT-Population der gepoolten Kohorten D2 [Sub.2], D3 und D5 der Studie NP30179 dargestellt. Zum Datenschnitt 15.06.2022 lag die mediane Dauer des OS bei 12,0 Monaten (95%-KI: 8,0; 16,1). Die Wahrscheinlichkeit, nach 12 Monaten noch am Leben zu sein, betrug 50,4 %. Insgesamt wurden 81 (52,3 %) Todesfälle verzeichnet. Zensierungsgründe liegen in den Studienunterlagen nicht vor.

*Tabelle 18: Gesamtüberleben; Studie NP30179, ITT-Population (D2 [Sub.2], D3 und D5) (Datenschnitt: 15.06.2022)*

<b>Studie NP30179 Gesamtüberleben</b>	<b>ITT-Population N = 155</b>
Tod jeglicher Ursache, n (%)	81 (52,3)
Zensierungen, n (%) <sup>1)2)</sup>	74 (47,7)
Mediane Überlebenszeit (Monate) [95%-KI] <sup>3)</sup>	12,0 [8,0; 16,1]
<i>Gesamtüberleben</i>	
Monat 6, KM-Schätzer (%) [95%-KI] <sup>4)</sup>	71,6 [64,3; 78,9]
Monat 12, KM-Schätzer (%) [95%-KI] <sup>4)</sup>	50,4 [42,1; 58,7]

<sup>1)</sup> Bei Personen, die zum Zeitpunkt der Analyse noch am Leben sind (einschließlich derjenigen, die zur Nachbeobachtung ausgeschieden sind), werden die Daten zum Gesamtüberleben an dem Tag zensiert, an dem sie nachweislich zum letzten Mal am Leben waren.

<sup>2)</sup> Es liegen keine Informationen zu den Zensierungsgründen vor, z. B. Anzahl an Personen Lost to Follow-up.

<sup>3)</sup> 95%-KI: Brookmeyer und Crowley.

<sup>4)</sup> 95%-KI: Greenwood Formel.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier

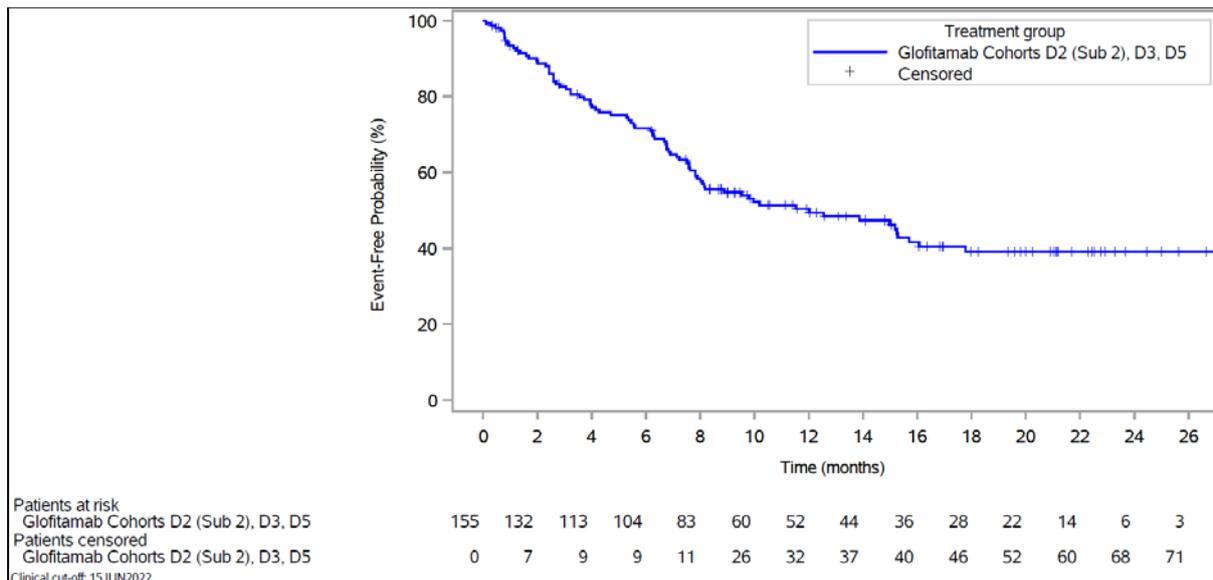


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Gesamtüberleben, ITT-Population (Kohorten D2 [Sub.2], D3 und D5), Datenschnitt 15.06.2022) [6]