

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Glofitamab Monotherapie (COLUMVI[®])

Roche Pharma AG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 07.05.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	23

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Übersicht der Ergebnisse aus NP30179	14
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	22
Tabelle 1-13: Dosissteigerungsschema für die COLUMVI® Monotherapie bei Patienten mit R/R DLBCL	24

Abbildungsverzeichnis

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3L+	Dritte und spätere Therapielinie
ALT	Alanin-Amonitransferase
ASK	Arzneistoffkatalog
AST	Aspartat-Aminotransferase
ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapy
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CAR	Chimäre Antigen Rezeptor
CR	Komplette Remission (Complete response)
CRS	Zytokin-Freisetzung-Syndrom (Cytokine release syndrome)
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma)
DOCR	Dauer des Vollständigen Ansprechens (Duration of complete response)
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire
FACT-LymS	Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subskala
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IRC	Unabhängiges Bewertungsgremium (Independent review committee)
KI	Konfidenzintervall
mg	Milligramm
N	Anzahl der Patienten
n	Anzahl der Patienten mit Ereignis
NOS	Nicht anderweitig spezifiziert (Not otherwise specified)
OS	Gesamtüberleben (Overall survival)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression free survival)
Pola-BR	Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin, Rituximab
PZN	Pharmazentralnummer
R/R	Rezidiert/refraktär
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SZT	Stammzelltransplantation
Tafa-Len	Tafasitamab, Lenalidomid
UE	Unerwünschtes Ereignis
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
COLUMVI [®] als Monotherapie ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (R/R DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien.	07.07.2023	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. Abkürzungen: DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma); R/R: Rezidiviert/refraktär		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
COLUMVI® in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind.	10.04.2025
Abkürzungen: DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma); NOS: Nicht anderweitig spezifiziert (Not otherwise specified)	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	3L+ DLBCL CAR-T-ja, SZT-ja ^c	<ul style="list-style-type: none"> • Axicabtagen ciloleucel <i>oder</i> • Lisocabtagen maraleucel <i>oder</i> • Tisagenlecleucel <i>oder</i> • Allogene SZT <i>oder</i> • Autologe SZT
	3L+ DLBCL CAR-T-nein, SZT-nein ^d	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von: <ul style="list-style-type: none"> • Epcoritamab <i>oder</i> • Loncastuximab tesirin <i>oder</i> • Polatumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab (Pola - BR) <i>oder</i> • Tafasitamab + Lenalidomid (Tafa-Len)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. Abkürzungen: 3L+: Dritte und spätere Behandlungslinie; CAR: Chimärer Antigenrezeptor; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma); Pola-BR: Polatumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin, Rituximab; R/R: Rezidiert/refraktär; SZT: Stammzelltransplantation; Tafa-Len: Tafasitamab, Lenalidomid		

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

Im Rahmen des Beratungsgesprächs (2021- B-163) mit dem gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 30. Juli 2021 zur Therapie des DLBCL durch Glofitamab wurde folgende

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vergleichstherapie im Indikationsgebiet 3L+ DLBCL bei Patienten, für die eine Stammzelltransplantation nicht in Frage kommt, genannt. „Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes, nach Möglichkeit unter Einbeziehung einer allogenen Stammzellentransplantation“.

Da sich aufgrund zahlreicher neuer Therapieoptionen für DLBCL Patienten, die Therapielandschaft in den letzten Jahren maßgeblich verändert hat, hat Roche eine zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für die vorliegende Bewertung ausgewählt, die von der im Beratungsgespräch am 30. Juli 2021 festgelegten abweicht.

Roche folgt dabei dem G-BA bei der Festlegung der Patientenpopulationen der Nutzenbewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie von Epcoritamab vom Oktober 2024. Nach Versagen von zwei oder mehr Therapielinien unterscheidet der G-BA zwischen Patienten, die für eine Chimärer Antigenrezeptor (CAR)-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation (SZT) in Frage kommen und solchen, die für eine CAR-T-Zelltherapie und SZT nicht in Frage kommen.

Für die Patientenpopulation 3L+ DLBCL ergeben sich aus dem Zulassungsstatus sowie den Empfehlungen in aktuellen Leitlinien verschiedene Behandlungsoptionen, wobei ein klarer Standard nicht definiert ist. Vielmehr müssen hier patientenindividuell Entscheidungen in Abhängigkeit der Vortherapie, der Biologie der Erkrankung, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes des Patienten getroffen werden.

Unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse sowie der vom G-BA bereits durchgeführten Bewertungen von Wirkstoffen im Anwendungsgebiet ergibt sich für Patienten mit 3L+ DLBCL jeweils die oben genannte zweckmäßige Vergleichstherapie.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

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

Welchen Zusatznutzen hat Glofitamab (COLUMVI®) als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (R/R) diffusem großzelligem B-Zell Lymphom (DLBCL, Diffuse large B-cell lymphoma) nach zwei oder mehr systematischen Behandlungslinien in Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte in folgenden Patientenpopulationen?

- 3L+ DLBCL CAR-T-ja, SZT-ja: Patienten nach Versagen von mindestens 2 vorherigen Therapielinien, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder eine SZT in Frage kommen,
- 3L+ DLBCL CAR-T-nein, SZT-nein: Patienten nach Versagen von mindestens 2 vorherigen Therapielinien, die für eine CAR-T-Zelltherapie sowie eine SZT nicht in Frage kommen.

Die Bewertung erfolgt auf Basis der entsprechenden Patientenpopulationen (Studienarme D2 [Sub. 2], D3 und D5) aus der open-label Phase I/II Zulassungsstudie NP30179.

NP30179 ist eine multizentrische, Dosis-Eskalations-Studie zur Evaluierung der Sicherheit, Wirksamkeit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von Glofitamab (Monotherapie). Glofitamab wird als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab nach jeweiliger Vorbehandlung mit einer Einzeldosis von 1 000 mg Obinutuzumab bei Patienten mit R/R B-Zell-Non-Hodgkin Lymphom verabreicht.

In der Zulassungsstudie NP 30179 konnten durch Glofitamab (Monotherapie) hohe Ansprechraten sowie langanhaltende Remissionen nach Erreichen einer kompletten Remission (CR) erzielt werden. Somit steht Patienten mit R/R DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien mit Glofitamab (Monotherapie) eine hochwirksame Behandlungsoption zur Verfügung, die zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs beiträgt (s. Tabelle 1-7 für eine Übersicht der einzelnen Endpunkte).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Übersicht der Ergebnisse aus NP30179

Domäne	Endpunkt	Ergebnis	
Mortalität	Gesamtüberleben	Patienten mit Ereignis (n/N (%)): 103/155 (66,5) Medianes OS (Monate); [95 %-KI]: 12,6 [7,9; 17,8]	
Morbidität	Progressionsfreies Überleben (IRC)	Patienten mit Ereignis (n/N (%)): 111/155 (71,6) Medianes PFS (Monate); [95 %-KI]: 4,9; [3,4; 7,8]	
	Komplette Remission (IRC)	Patienten mit Ereignis (n/N (%)) [95 %-KI]: 62/155 (40,0) [32,6; 47,9]	
	Dauer der kompletten Remission (IRC)	Patienten mit Ereignis (n/N (%)): 29/62 (46,8) Mediane DOCR (Monate); [95 %-KI]: 29,80 [21,98; NE]	
	EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	Schmerzen	Patienten mit Ereignis (n/N (%)): 71/148 (48,0) Median in Monaten [95 %-KI]: 2,79 [1,64; 8,28]
		Dyspnoe	Patienten mit Ereignis (n/N (%)): 47/148 (31,8) Median in Monaten [95 %-KI]: 18,53 [7,79; NE]
		Schlafstörungen	Patienten mit Ereignis (n/N (%)): 58/148 (39,2) Median in Monaten [95 %-KI]: 5,78 [2,79; 24,21]
		Fatigue	Patienten mit Ereignis (n/N (%)): 80/148 (54,1) Median in Monaten [95 %-KI]: 1,45 [1,02; 3,45]
		Diarrhoe	Patienten mit Ereignis (n/N (%)): 44/148 (29,7) Median in Monaten [95 %-KI]: 23,26 [15,01; 35,98]
Übelkeit und Erbrechen		Patienten mit Ereignis (n/N (%)): 48/148 (32,4)	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Domäne	Endpunkt	Ergebnis
		Median in Monaten [95 %-KI]: 20,01 [8,28; NE]
		Appetitverlust Patienten mit Ereignis (n/N (%)): 49/148 (33,1) Median in Monaten [95 %-KI]: 23,00 [14,78; 36,83]
		Obstipation Patienten mit Ereignis (n/N (%)): 48/148 (32,4) Median in Monaten [95 %-KI]: 26,48 [4,47; NE]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen	Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität Patienten mit Ereignis (n/N (%)): 66/148 (44,6) Median in Monaten [95 %-KI]: 4,93 [1,64; 18,23]
		Körperliche Funktion Patienten mit Ereignis (n/N (%)): 67/148 (45,3) Median in Monaten [95 %-KI]: 3,55 [2,79; 8,51]
		Rollenfunktion Patienten mit Ereignis (n/N (%)): 79/148 (53,4) Median in Monaten [95 %-KI]: 2,30 [1,02; 4,17]
		Emotionale Funktion Patienten mit Ereignis (n/N (%)): 47/148 (31,8) Median in Monaten [95 %-KI]: 19,42 [5,65; NE]
		Kognitive Funktion Patienten mit Ereignis (n/N (%)): 66/148 (44,6) Median in Monaten [95 %-KI]: 5,78 [2,83; 8,51]
		Soziale Funktion Patienten mit Ereignis (n/N (%)): 71/148 (48,0) Median in Monaten [95 %-KI]: 2,79 [1,41; 11,76]
		FACT-LymS
Verträglichkeit	Generelle Verträglichkeit	UE (n/N (%)) [95 %-KI]:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Domäne	Endpunkt	Ergebnis
		152/154 (98,7) [95,4; 99,6]
		UE Grad ≥ 3 (n/N (%)) [95 %-KI]: 102/154 (66,2) [58,5; 73,2]
		UE Grad 3 (n/N (%)) [95 %-KI]: 62/154 (40,3) [32,8; 48,2]
		UE Grad 4 (n/N (%)) [95 %-KI]: 29/154 (18,8) [13,4; 25,7]
		UE Grad 5 (n/N (%)) [95 %-KI]: 11/154 (7,1) [4,0; 12,3]
		SUE (n/N (%)) [95 %-KI]: 76/154 (49,4) [41,6; 57,2]
		Behandlungsabbruch wegen UE (n/N (%)) [95 %-KI]: 14/154 (9,1) [5,5; 14,7]
<p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy; DOCR: Dauer des Vollständigen Ansprechens (Duration of complete response); 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; IRC: Unabhängiges Bewertungsgremium (Independent review committee); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht erreicht; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression free survival); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

Ein entscheidender Schritt zum Erzielen einer langanhaltenden Remission ist ein Ansprechen auf die Therapie. Über die Hälfte der stark vorbehandelten Patienten sprachen auf die Behandlung mit Glofitamab (Monotherapie) an (**CR** oder partielle Remission [PR, Partial response]). Bei 40,0 % der Patienten war das **beste Gesamtansprechen** (BOR, Best overall response) eine **CR**. Nach einem Jahr befanden sich noch ca. drei Viertel dieser Patienten, nach zwei Jahren noch über die Hälfte dieser Patienten und nach drei Jahren noch über 45 % dieser Patienten in CR (1). Im Median lag die Dauer der kompletten Remission (**DOCR**, Duration of complete response) bei 29,8 Monaten. Eine solch lange Zeit ohne Therapiebedürftigkeit und Nachweis eines Rezidivs ist vor allem vor dem Hintergrund des hohen Anteils an auf die Vortherapie refraktären Patienten beachtenswert.

Unter einer Therapie mit Glofitamab (Monotherapie) bleibt die **gesundheitsbezogene Lebensqualität** für diese stark vortherapierten Patienten auf einem akzeptablen Niveau und wird nicht durch aufgetretene **unerwünschte Ereignisse** dauerhaft beeinträchtigt. Die chemotherapiefreie, zeitlich begrenzte Monotherapie zeigt ein gut kontrollierbares Verträglichkeitsprofil.

Insgesamt sind positive Ergebnisse von Glofitamab (Monotherapie) bei Patienten mit R/R DLBCL in der Mortalität und Morbidität zu verzeichnen, zudem zeigt sich ein für die Indikation erwartbares und klinisch sehr gut kontrollierbares Verträglichkeitsprofil. Mit Glofitamab (Monotherapie) erreicht ein bedeutender Teil der schwer vorbehandelten Patienten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

eine langanhaltende Remission und damit einhergehend ein langes therapiefreies Intervall mit einem gut handhabbaren Sicherheitsprofil und begrenzter Therapiedauer. Die sofort verfügbare Therapie mit Glofitamab (Monotherapie) bedeutet für die Patienten einen medizinisch relevanten Nutzen. Zudem besteht durch Glofitamab (Monotherapie) als wirksame, chemotherapiefreie Therapieoption die Möglichkeit einer geringeren Therapielast, da u. a. bekannte belastende Nebenwirkungen und Langzeitfolgen von Chemotherapien hier nicht zu erwarten sind.

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	COLUMVI [®] als Monotherapie ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit R/R DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien.	Nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Abkürzungen: DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma); R/R: Rezidiert/refraktär		

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

Es liegt keine Studie vor, die im Rahmen des AMNOG eine Nutzenbewertung im Vergleich zur zVT zulässt. Für Glofitamab (Monotherapie) wird im vorliegenden Anwendungsgebiet somit kein Zusatznutzen beansprucht.

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

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

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

COLUMVI® als Monotherapie ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit R/R DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien.

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

Der erste wichtige Schritt für eine erfolgreiche Therapie des aggressiven Lymphoms ist das Erreichen einer CR durch die Therapie. Dadurch haben die Patienten die Chance auf ein verlängertes Überleben sowie auf eine langanhaltende Krankheitsfreiheit. Zudem sind bei der Behandlung dieser stark vorbehandelten Patienten die Therapielast sowie additive Therapietoxizitäten zu begrenzen.

Mit dem volllängen humanisierten bispezifischen anti-CD3/CD20-Antikörper Glofitamab steht Patienten mit R/R DLBCL ein wirksamer Therapieansatz zur Verfügung. Bei Patienten mit R/R DLBCL, die zuvor zwei oder mehr Therapien erhalten haben, konnten insgesamt hohe Ansprechraten und vor allem ein hoher Anteil an Patienten mit CR durch die Therapie mit Glofitamab erreicht werden. In der für die Nutzenbewertung relevanten Studie NP30179 wurde Glofitamab als Monotherapie zur Behandlung des R/R DLBCL untersucht. In NP30179 waren Patienten eingeschlossen, die im Mittel drei Therapielinien erhalten hatten, und ein Drittel der eingeschlossenen Patienten wurde bereits mit CAR-T-Zellen vorbehandelt. Die Studienpopulation schließt einen hohen Anteil an Patienten mit Refraktärität auf die Vortherapie ein und trifft damit ein Patientenbild, welches einen hohen therapeutischen Bedarf aufweist.

Insbesondere vor dem Hintergrund des hohen Anteils refraktärer Patienten erzielt die Therapie mit Glofitamab hohe Ansprechraten sowie langanhaltende Remissionen nach Erreichen einer

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

CR. Dies bedeutet für Patienten lange progressionsfreie Zeiten und damit verbunden lange therapiefreie Intervalle. Glofitamab wird als Monotherapie über einen begrenzten Therapiezeitraum verteilt auf zwölf Zyklen verabreicht und zeigt eine gute Verträglichkeit. Durch das Wirkprinzip des bispezifischen anti-CD20/anti-CD3-Antikörpers wird das therapeutische Spektrum in dieser Indikation nachhaltig erweitert, was zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs beiträgt.

Zusammenfassend stellt die Therapie mit Glofitamab eine effektive Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit R/R DLBCL dar, die durch die stabilen Remissionen zu einer langen progressionsfreien und therapiefreien Zeit verhilft. Zudem vermindert die Therapie Chemotherapie-assoziierte Langzeitfolgen bei für das Krankheitsbild akzeptabler gesundheitsbezogener Lebensqualität.

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	3L+ DLBCL CAR-T-ja, SZT-ja	603–1 244
	3L+ DLBCL CAR-T-nein, SZT-nein	362–888

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
Abkürzungen: 3L+ Dritte und spätere Therapielinie; CAR: Chimärer Antigenrezeptor; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SZT: Stammzelltransplantation

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	COLUMVI® als Monotherapie ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (R/R DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien.	3L+ DLBCL CAR-T-ja, SZT-ja	Kein Zusatznutzen	603–1 244
		3L+ DLBCL CAR-T-nein, SZT-nein	Kein Zusatznutzen	362–888
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>Abkürzungen: 3L+: Dritte und spätere Therapielinie; CAR: Chimärer Antigenrezeptor; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; R/R: Rezidiert/refraktär; SZT: Stammzelltransplantation.</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	COLUMVI® als Monotherapie ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (R/R DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien.	159.102,03 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma); R/R: Rezidiviert/refraktär</p>		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit R/R DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien	Axicabtagen ciloleucel	Patienten nach Versagen von mindestens 2 vorherigen Therapielinien, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder eine Stammzelltransplantation (SZT) in Frage kommen	231.953,18 €
		Lisocabtagen maraleucel		228.823,36 €
		Tisagenlecleucel		240.019,21 €
		Allogene SZT		68.115,56 €–201.596,18 €
		Autologe SZT		50.391,80 €–56.022,31 €
		Epcoritamab	Patienten nach Versagen von mindestens 2 vorherigen Therapielinien, die für eine CAR-T-Zelltherapie sowie eine Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen.	161.652,67 €
		Loncastuximab tesirin		142.473,88 €
		Pola-BR		Polatuzumab Vedotin: 45.436,80 € Bendamustin: 7.137,88 € Rituximab: 16.766,30 €
		Tafasitamab-Len		Tafasitamab: 105.121,50 € Lenalidomid: 477,75 €
		a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung		
Abkürzungen: CAR: Chimärer Antigenrezeptor; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma); Pola-BR: Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin, Rituximab; R/R: Rezidiert/refraktär; SZT: Stammzelltransplantation; Tafa-Len: Tafasitamab, Lenalidomid				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Dosierung und Art der Anwendung

COLUMVI® darf nur unter Aufsicht von medizinischem Fachpersonal mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Krebspatienten angewendet werden, das Zugang zu geeigneter medizinischer Versorgung hat, um schwere Reaktionen im Zusammenhang mit einem Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS, *cytokine release syndrome*) und des Immuneffektorzellen-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms (ICANS, *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*) zu behandeln.

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

COLUMVI® muss als intravenöse Infusion gemäß dem Dosissteigerungsschema verabreicht werden, das zur empfohlenen Dosis von 30 mg führt (wie in Tabelle 1-13 dargestellt), nachdem die Vorbehandlung mit Obinutuzumab an Tag 1 von Zyklus 1 abgeschlossen wurde. Jeder Zyklus dauert 21 Tage. Die Behandlung mit COLUMVI® Monotherapie wird für maximal 12 Zyklen oder bis zur Krankheitsprogression oder zu einer nicht beherrschbaren Toxizität empfohlen, je nachdem, was zuerst eintritt. Jeder Zyklus dauert 21 Tage. Dosisreduktionen von COLUMVI® werden nicht empfohlen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Dosissteigerungsschema für die COLUMVI® Monotherapie bei Patienten mit R/R DLBCL

Behandlungszyklus, Tag		Dosis von COLUMVI®	Infusionsdauer
Zyklus 1 (Vorbehandlung und Dosissteigerung)	Tag 1	Vorbehandlung mit Obinutuzumab 1 000 mg ¹	
	Tag 8	2,5 mg	4 Stunden ²
	Tag 15	10 mg	
Zyklus 2	Tag 1	30 mg	2 Stunden ³
Zyklus 3 bis 12	Tag 1	30 mg	

¹ Siehe oben „Vorbehandlung mit Obinutuzumab“.

² Bei Patienten, bei denen ein CRS bei ihrer vorherigen Dosis von COLUMVI® auftritt, kann die Infusionsdauer auf bis zu 8 Stunden verlängert werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

³ Nach Ermessen des behandelnden Arztes, wenn die vorherige Infusion gut vertragen wurde. Falls bei einem Patienten unter der vorherigen Dosis ein CRS auftrat, sollte die Infusionsdauer bei 4 Stunden beibehalten werden.

Zur Prophylaxe des CRS sollen Patienten mit einer Prämedikation bestehend aus einem Glucocorticoid, Antihistaminikum und Analgetika/Antipyretika gemäß Angaben der Fachinformation (siehe Tabelle 1 der Fachinformation) vor der Infusion mit Glofitamab (COLUMVI®) behandelt werden. Bei Verdacht auf ICANS sollen Patienten gemäß den Angaben aus Tabelle 4 der Fachinformation behandelt werden.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Informationen zum Risk-Management-Plan

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