

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Glofitamab Monotherapie (COLUMVI®)

Roche Pharma AG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 07.05.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	10
2.4 Referenzliste für Modul 2	11

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Aufbau des bispezifischen anti CD20/anti CD3 Antikörpers Glofitamab.....	6
Abbildung 2-2: Wirkmechanismus von Glofitamab	8

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).

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADCC	Antikörper-abhängige, zellvermittelte Zytotoxizität (Antibody-dependent cell cytotoxicity)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BiTE	Bispecific T cell Engager
B-NHL	B-Zell Non-Hodgkin-Lymphom
CD	Unterscheidungsgruppen Antigen (Cluster of differentiation antigen)
CDC	Komplement-abhängigen Zytotoxizität (Complement-dependent cytotoxicity)
CRS	Zytokin-Freisetzung-Syndrom (Cytokine release syndrome)
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
Fab-Fragmente	Antigen-bindendes Fragment
Fc	kristallisierbares Fragment (Fragment crystallisable)
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten GmbH
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NOS	nicht anderweitig spezifiziert (not otherwise specified)
PZN	Pharmazentralnummer
R/R	Rezidiert/refraktär

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 0 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Glofitamab
Handelsname:	COLUMVI®
ATC-Code:	L01FX28

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
18269599	EU/1/23/1742/001	2,5 mg	1 Durchstechflasche à 2,5 ml
18269607	EU/1/23/1742/002	10 mg	1 Durchstechflasche à 10 ml

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Glofitamab ist ein therapeutischer, volllängen, bispezifischer anti-Unterscheidungsgruppe (CD, Cluster of differentiation) 20/CD3 Antikörper, der zur Behandlung von B-Zell Non-Hodgkin-Lymphomen (B-NHL) entwickelt wurde (1). Glofitamab ist der erste für das rezidivierende oder refraktäre (R/R) diffuse großzellige B-Zell Lymphom (DLBCL, Diffuse large B-cell lymphoma) zugelassene bispezifische Antikörper (2). Das DLBCL ist eine hochmaligne Erkrankung der B-Zell-Reihe des lymphatischen Systems und zählt zu den aggressiven Formen des NHL.

Glofitamab besitzt drei Antigen-bindende Fragmente (Fab-Fragmente): zwei Fab-Fragmente, die über eine spezifische Antigenbindungsstelle an das von B-Zellen exprimierte CD20-Oberflächenantigen mit hoher Affinität binden (bivalente Bindung an CD20) und ein Fab-Fragment, welches an das von T-Zellen exprimierte CD3 ϵ -Oberflächenantigen mit geringerer Affinität bindet (monovalente Bindung an CD3 ϵ , siehe Abbildung 2-1) (1). Hieraus resultiert ein asymmetrischer Antikörper mit einer Bindung von CD20/CD3 ϵ im Verhältnis 2:1 („2:1-Format“). Das CD3 ϵ -bindende Fab-Fragment ist über einen flexiblen Linker in einer „head-to-tail“-Orientierung an eines der CD20-bindenden Fab-Fragmente gebunden, wodurch Glofitamab gleichzeitig an B-Zellen als auch an T-Zellen binden kann.

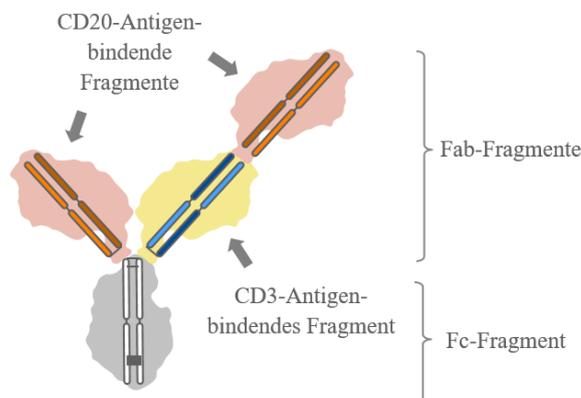


Abbildung 2-1: Aufbau des bispezifischen anti CD20/anti CD3 Antikörpers Glofitamab

CD20 ist ein Transmembranprotein, welches auf der Zelloberfläche von B-Zellen als Komplex von zwei einzelnen CD20-Molekülen (Dimer) exprimiert wird (3). CD20 spielt eine Rolle in der Aktivierung und Funktion der B-Zellen und wird von den meisten gesunden sowie malignen B-Zellen exprimiert (4, 5). Bei ca. 95 % der B-NHL ist CD20 auf der Zelloberfläche der malignen Zellen (CD20+-Zellen) zu finden, weshalb CD20 sich als Zielstruktur für die Therapie etabliert hat (6). Das Expressionslevel kann allerdings patientenindividuell sehr stark variieren (4, 5), niedrige CD20-Expressionslevel können zum Verlust der Aktivität insbesondere von monoklonalem anti-CD20-Antikörper führen (7). Demgegenüber konnte für bispezifische Antikörper eine hohe Aktivität trotz geringer CD20-Expression in präklinischen Studien gezeigt werden (7). Im Vergleich zu bispezifischen Antikörpern, die CD20/CD3 ϵ im Verhältnis 1:1 binden, wies Glofitamab aufgrund des 2:1-Formats eine etwa 40-fach höhere Potenz auf (8). Glofitamab weist hierdurch auch in Anwesenheit anderer gegen CD20 gerichteter Therapien eine hohe Aktivität auf, was die Anwendung kurz nach oder sogar in Kombination mit anti-CD20-Antikörpern erlaubt. Dies ist insofern relevant, da Patienten mit rezidivierender Erkrankung aufgrund der langen Halbwertszeit vieler anti-CD20-Antikörper zum Zeitpunkt der Folgetherapie noch anti-CD20-Antikörper aufweisen (1). Zudem kann das Risiko eines Auftretens des Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS, Cytokine release syndrome), einer klassenspezifischen Nebenwirkung T-Zell vermittelter Therapien, durch eine einmalige anti-CD20-Antikörper-Gabe verringert werden, ohne Wirksamkeit von Glofitamab einzubüßen (1).

CD3 ϵ ist ein Bestandteil des T-Zell-Rezeptor-Komplexes, der sich auf der Zelloberfläche von T-Zellen befindet und an der Aktivierung der T-Zellen beteiligt ist. Durch die gleichzeitige Bindung von Glofitamab an CD20 und CD3 ϵ werden Tumorzelle und T-Zelle in räumliche Nähe zueinander gebracht und es kommt zur Ausbildung einer zytolytischen Synapse (Abbildung 2-2). Die direkte Verbindung der CD20- und CD3 ϵ -bindenden Fragmente über den flexiblen Linker trägt vermutlich zu einer stabileren und engeren Ausbildung der Synapse bei (1, 8). Die Bindung an CD3 ϵ bewirkt eine Konformationsänderung mit anschließender Phosphorylierung und Signaltransduktion in den Zellkern der T-Zellen, wodurch die T-Zellen zur Differenzierung und zur Proliferation stimuliert werden (9, 10). Weiterhin werden die T-Zellen zur Sekretion zytotoxischer Granula, die proteolytische Enzyme (Granzyme) und Perforin enthalten, angeregt. Dies führt letztlich zur Lyse und Apoptose der malignen B-Zellen (1, 11).

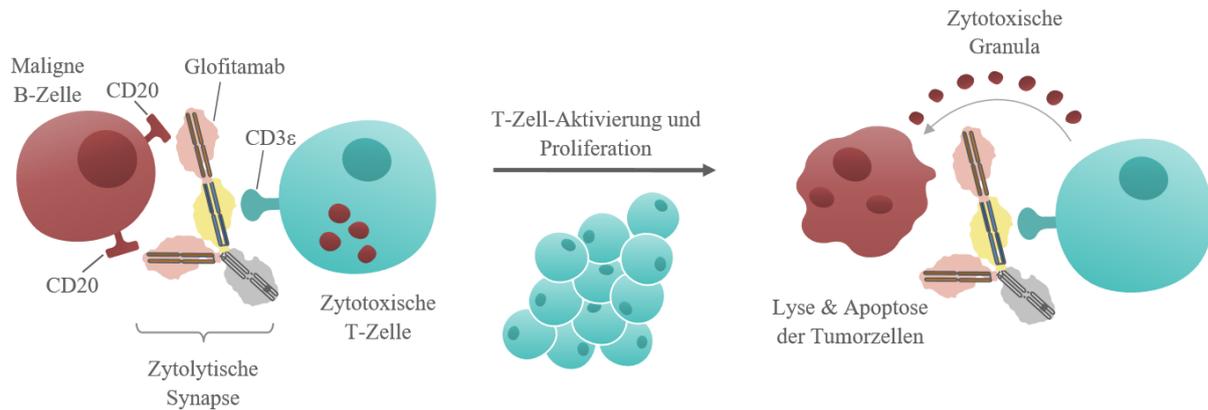


Abbildung 2-2: Wirkmechanismus von Glofitamab

Glofitamab besitzt zudem einen auf der Struktur eines Immunglobulin G1-Antikörpers basierenden kristallisierbares Fragment (Fc, Fragment crystallisable)-Teil, ein entscheidender Unterschied zur Klasse von bispezifischen Antikörperkonstrukten ohne Fc-Teil, (siehe Abbildung 2-2) (1, 8). Durch die Einführung einer „PG LALA“ Mutation in die Sequenz des Fc-Fragments von Glofitamab werden Fc-vermittelte Effektormechanismen gezielt reguliert. Die Mutation bewirkt eine verminderte Bindung des Antikörpers an den Fc- γ -Rezeptor von Effektorzellen, zu denen u.a. natürliche Killerzellen und Granulozyten gehören, und folglich eine reduzierte Aktivierung der Effektorfunktionen. Zudem verhindert die Mutation die Bindung des Proteins C1q der Komplementkaskade an den Fc-Teil (12). Dadurch kommt es zu einer verringerten Antikörper-abhängigen, zellvermittelten Zytotoxizität (ADCC, Antibody-dependent cell cytotoxicity) und verringerten Komplement-abhängigen Zytotoxizität (CDC, Complement-dependent cytotoxicity) (1). Diese Strategie kann zur Verminderung unerwünschter Nebenwirkungen und somit zur Verbesserung des Sicherheitsprofils beitragen (12, 13). Zusätzlich kann die geringere Affinität der CD3 ϵ -Antigenbindungsstelle in Glofitamab eine unspezifische Immunaktivierung und die damit verbundenen unerwünschten Effekte reduzieren (1). Mit Hilfe der Fc-Region wird außerdem eine Verlängerung der Plasmahalbwertszeit aufgrund des resultierenden höheren Molekulargewichtes und der verringerten Clearance durch ADCC und CDC verglichen mit der Halbwertszeit bispezifischer Antikörperkonstrukte ohne Fc-Teil erreicht (1, 14, 15). Die Halbwertszeit von Glofitamab beträgt ca. 6–11 Tage (1), während die der Antikörperkonstrukte (Bispecific T cell Engager, BiTE[®]) bei nur wenigen Stunden (ca. 2 Stunden) liegt, was eine Verabreichung von Dauerinfusionen erforderlich macht (16). Die verlängerte Halbwertszeit von Glofitamab ermöglicht eine intermittierende Verabreichung mit längeren behandlungsfreien Intervallen zwischen den Einzelinfusionen (1, 15).

Zusammenfassend beruht die antitumorale Aktivität von Glofitamab auf der Rekrutierung und Aktivierung von endogenen T-Zellen, welche durch Freisetzung zytotoxischer Substanzen maligne B-Zellen eliminieren. Durch gezielte Modifizierung besitzt Glofitamab ein vermindertes Potenzial für immunvermittelte Nebenwirkungen sowie eine verlängerte Halbwertszeit, was die Anwendung in Zyklen mit behandlungsfreien Intervallen erlaubt. Somit

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

steht mit dem bispezifischen anti-CD20/CD3 Antikörper Glofitamab für Patienten mit R/R DLBCL ein innovativer Therapieansatz zur Verfügung.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Es wurde die Fachinformation für Glofitamab mit Stand April 2025 zugrunde gelegt (2).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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.

Tabelle 2-4: 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, <i>not otherwise specified</i>), die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind.	10.04.2025
Abkürzungen: DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma); NOS: nicht anderweitig spezifiziert (not otherwise specified)	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Es wurde die Fachinformation für Glofitamab mit Stand April 2025 zugrunde gelegt (2).

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für Abschnitt 2.1:

Informationen des pharmazeutischen Unternehmers in Bezug auf den Wirkmechanismus von Glofitamab und die regulatorischen Angaben stehen in Form von Zulassungsdokumenten der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und aus anderen internationalen Zulassungsverfahren zur Verfügung. Die Beschreibung des Wirkmechanismus von Glofitamab beruht auf präklinischen und klinischen Studien des pharmazeutischen Unternehmers und weiteren Publikationen. Die in Tabelle 2-2 aufgeführten Pharmazentralnummern (PZN) wurden über die Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA) GmbH beantragt.

Für Abschnitt 2.2:

Das Anwendungsgebiet von Glofitamab in Deutschland wurde der deutschen Fachinformation für Glofitamab entnommen (Stand: April 2025).

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Minson A, Dickinson M. Glofitamab CD20-TCB bispecific antibody. *Leukemia & lymphoma*; 62(13):3098–108, 2021. doi: 10.1080/10428194.2021.1953016.
2. Roche Registration GmbH. Fachinformation COLUMVI®: Stand April 2025. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40>. <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientsBin/Dokumente/fddb0dc3-6961-4b57-ae2e-06beb81b8583.pdf> [aufgerufen am: 06.05.2025].
3. Rougé L, Chiang N, Steffek M, Kugel C, Croll TI, Tam C et al. Structure of CD20 in complex with the therapeutic monoclonal antibody rituximab. *Science*; 367(6483):1224–30, 2020. doi: 10.1126/science.aaz9356.
4. Cragg MS, Walshe CA, Ivanov AO, Glennie MJ. The Biology of CD20 and Its Potential as a Target for mAb Therapy: In: W. Stohl (Hg): *B Cell Trophic Factors and B Cell Antagonism in Autoimmune Disease*:140–74, 2004. doi: 10.1159/000082102.
5. Pavlasova G, Mraz M. The regulation and function of CD20: an “enigma” of B-cell biology and targeted therapy. *Haematologica*; 105(6):1494–506, 2020. doi: 10.3324/haematol.2019.243543.
6. Davis TA, Czerwinski DK, Levy R. Therapy of B-cell lymphoma with anti-CD20 antibodies can result in the loss of CD20 antigen expression. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*; 5(3):611–5, 1999.
7. Sun LL, Ellerman D, Mathieu M, Hristopoulos M, Chen X, Li Y et al. Anti-CD20/CD3 T cell–dependent bispecific antibody for the treatment of B cell malignancies. *Sci. Transl. Med.*; 7(287), 2015. doi: 10.1126/scitranslmed.aaa4802.
8. Bacac M, Colombetti S, Herter S, Sam J, Perro M, Chen S et al. CD20-TCB with Obinutuzumab Pretreatment as Next-Generation Treatment of Hematologic Malignancies. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*; 24(19):4785–97, 2018. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0455.
9. Böldicke T. Immuntherapie mit Antikörpern. *Onkologe*; 27(4):367–75, 2021. doi: 10.1007/s00761-020-00895-3.
10. Birnbaum ME, Berry R, Hsiao Y-S, Chen Z, Shingu-Vazquez MA, Yu X et al. Molecular architecture of the $\alpha\beta$ T cell receptor–CD3 complex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*; 111(49):17576–81, 2014. doi: 10.1073/pnas.1420936111.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

11. Bacac M, Umaña P, Herter S, Colombetti S, Sam J, Le Clech M et al. CD20 Tcb (RG6026), a Novel "2:1" T Cell Bispecific Antibody for the Treatment of B Cell Malignancies. *Blood*; 128(22):1836, 2016. doi: 10.1182/blood.V128.22.1836.1836.
12. Schlothauer T, Herter S, Koller CF, Grau-Richards S, Steinhart V, Spick C et al. Novel human IgG1 and IgG4 Fc-engineered antibodies with completely abolished immune effector functions. *Protein Eng Des Sel*; 29(10):457–66, 2016. doi: 10.1093/protein/gzw040.
13. Kellner C, Otte A, Cappuzzello E, Klausz K, Peipp M. Modulating Cytotoxic Effector Functions by Fc Engineering to Improve Cancer Therapy. *Transfus Med Hemother*; 44(5):327–36, 2017. doi: 10.1159/000479980.
14. Kontermann RE, Brinkmann U. Bispecific antibodies. *Drug Discov Today*; 20(7):838–47, 2015. doi: 10.1016/j.drudis.2015.02.008.
15. Morcos PN, Li J, Hosseini I, Li C-C. Quantitative Clinical Pharmacology of T-Cell Engaging Bispecifics: Current Perspectives and Opportunities. *Clinical Translational Sci*; 14(1):75–85, 2021. doi: 10.1111/cts.12877.
16. Amgen Europe B.V. Fachinformation BLINCYTO® 38,5 Mikrogramm Pulver: Stand Januar 2025. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/7ac8270e-5ed5-4bd7-9980-afd8648a8a7d.pdf> [aufgerufen am: 11.04.2025].