

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

5. September 2025

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA gemäß § 35a SGB V**

**Glofitamab
(rezidiertes / refraktäres DLBCL, in Kombination mit Gemcitabin / Oxaliplatin)**

**veröffentlicht am 15. August 2025
Vorgangsnummer 2025-05-15-D-1206
IQWiG Bericht Nr. 2068**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Glofitamab (Columvi®)
 - 4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 - 4.2. Studien
 - 4.3. Endpunkte
 - 4.3.1. Mortalität
 - 4.3.2. Morbidität
 - 4.3.2.1. Ereignisfreies Überleben
 - 4.3.2.2. Remissionsrate
 - 4.3.2.3. Lebensqualität
 - 4.3.2.4. Nebenwirkungen
 - 4.4. Bericht des G-BA
 - 4.5. Bericht des IQWiG
5. Kombinationstherapie
6. Diskussion
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Dieses ist das zweite Verfahren zu Glofitamab (Columvi®) beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL). Glofitamab ist zugelassen zur Kombinationstherapie des rezidivierten / refraktären DLBCL NOS bei Pat., die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) geeignet sind. Glofitamab wird in Kombination mit Gemcitabin / Oxaliplatin eingesetzt. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Die Bewertungsvorschläge von pharmazeutischem Unternehmer und IQWiG sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subgruppe	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	<ul style="list-style-type: none"> • Tafasitamab / Lenalidomid • Polatuzumab Vedotin / Bendamustin / Rituximab 	nicht belegt	-	nicht belegt	-

pU – pharmazeutischer Unternehmer; ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie;

Unsere Anmerkungen sind:

- Die zweckmäßige Vergleichstherapie enthält Elemente des derzeitigen Therapiestandards. Es fehlen allerdings die Optionen der CAR-T-Zelltherapie und bei den fortgeschrittenen Rezidiven die bispezifischen T Cell-Engager Epcoritamab und Odronextamab sowie das Antikörperkonjugat Loncastuximab Tesirin.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, randomisierte Phase-III-Studie STARGLO zum Vergleich von Glofitamab / Gemcitabin / Oxaliplatin versus Rituximab / Gemcitabin / Oxaliplatin.
- Die Hinzunahme von Glofitamab führte zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit. Der pharmazeutische Unternehmer bildet zwei Subgruppen auf der Basis der Zahl der Vortherapien. Hier zeigt sich statistisch ein deutlicherer Vorteil für Glofitamab bei Pat. mit ≥ 2 Vortherapien gegenüber einer Vortherapie.
- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse wurde durch Glofitamab signifikant gesteigert. Die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse lag bei 26,5 – 28,5% im Glofitamab-Arm vs 12,1-12,7% in der Kontrolle.
- Der IQWiG-Bericht fokussiert auf den fehlenden Vergleich mit der ZVT. Er wurde ohne fachärztliche Expertise und ohne Patientenbeteiligung erstellt.
- Entsprechend der Fachinformation ist eine Vortherapie mit Obinutuzumab erforderlich.

Glofitamab ist ein bispezifischer Antikörper mit kurativem Potenzial bei Kombination mit Gemcitabin / Oxaliplatin. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens gegenüber weiteren, derzeit verfügbaren Therapieoptionen ist auf Basis der vorliegenden Daten nicht möglich.

2. Einleitung

Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom ist die häufigste Neoplasie des lymphatischen Systems. Es geht von reifen B-Zellen aus und führt unbehandelt rasch zum Tode [1, 2]. Charakteristisch sind rasch progrediente Lymphknotenvergrößerungen und/oder extranodale Manifestationen sowie Allgemeinsymptome (B-Symptomatik). Die individuelle Prognose kann mit Hilfe des Internationalen Prognostischen Index (IPI) abgeschätzt werden.

In der aktuellen WHO-Klassifikation werden unterschieden [3]:

- DLBCL (Diffuse Large B Cell Lymphoma) not otherwise specified (NOS)
- DLBCL/HGBL (High-Grade B-Cell Lymphoma) mit *MYC* und *BCL2* Rearrangement.

Dieses Verfahren beschränkt sich entsprechend der Zulassung auf Pat. mit DLBCL NOS.

3. Stand des Wissens

Der Therapieanspruch beim DLBCL ist kurativ. An erster Stelle im Rezidiv bzw. bei Refraktärität stehen derzeit die CAR-T-Zellen.

Die Kriterien für die Indikation und Durchführbarkeit zur Therapie mit CAR-T-Zellen und die Kriterien für eine Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation sind nicht identisch. Das für CAR-T-Zellen geeignete Patientenkollektiv ist deutlich größer. Unterschiedliche Studien und Real-World Analysen zeigen, dass CAR T-Zell Therapien erfolgreich bei Pat. durchführbar sind, bei denen die Durchführung einer autologen Stammzelltransplantation nicht möglich ist.

Glofitamab ist ein bispezifischer Anti-CD20/CD3-Antikörper. Er besitzt drei Antigen-bindende Fragmente (Fab-Fragmente): zwei Fab-Fragmente, die bivalent an das B-Zell-Antigen CD20 mit hoher Affinität binden und ein Fab-Fragment, das monovalent an das T-Zell-Antigen CD3 ϵ mit geringerer Affinität bindet. Glofitamab wurde zuerst als Monotherapie beim r/r DLBCL zugelassen [4].

Therapieschema:

Zyklus 1	Tag 1	Obinutuzumab 1000 mg
	Tag 2	Gemcitabin 1000 mg/m ²
		Oxaliplatin 100 mg/m ²
	Tag 8	Glofitamab 2,5 mg
	Tag 15	Glofitamab 10 mg
Zyklus 2 - 8	Tag 1	Glofitamab 30 mg
		Gemcitabin 1000 mg/m ²
		Oxaliplatin 100 mg/m ²
Zyklus 9 - 12	Tag 1	Glofitamab 30 mg

Daten zur Wirksamkeit von Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin / Oxaliplatin beim r/r DLBCL sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Glofitamab / Gemcitabin / Oxaliplatin beim rezidivierten / refraktären DLBCL

Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	ORR ³	PFÜ ⁴	ÜL ⁵
STARGLO [5, 6],	DLBCL, NOS	Gemcitabin / Oxaliplatin / Rituximab	Gemcitabin / Oxaliplatin / Glofitamab	274 (2:1)	25,3 vs 58,5 ⁶	3,6 vs 13,8 0,41 p =	13,5 vs n.e. 0,60 p = 0,0324
Dossier	1 Vortherapie	Gemcitabin / Oxaliplatin / Rituximab	Gemcitabin / Oxaliplatin / Glofitamab	172 (2:1)		5,6 vs 20,4 0,41	15,7 vs n.e. 0,67

						p = 0,002	p = 0,0916
Dossier	≥2 Vortherapien	Gemcitabin / Oxaliplatin / Rituximab	Gemcitabin / Oxaliplatin / Glofitamab	102 (2:1)		2,0 vs 9,1 0,39 p = 0,002	6,7 vs 18,3 0,56 p = 0,0270

¹ N – Anzahl Pat.; ² CRR – Rate kompletter Remissionen, in %; ³ ORR – Ansprechrate, in %; ⁴ PFÜ – progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; ⁵ ÜL – Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; ⁶ DLBCL – diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; ⁷ Behandlung mit der zulassungskonformen Dosierung von Glofitamab; ⁸ **Ergebnis für neue Therapie**;

4. Dossier und Bewertung von Glofitamab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der Therapiestandard für Pat. mit rezidiviertem / refraktärem DLBCL hat sich in den letzten Jahren grundlegend geändert. Die vom G-BA festgelegte ZVT beinhaltet Elemente der derzeitigen Empfehlungen. Diese Arzneimittel werden eingesetzt:

- CAR-T-Zellen
- Antikörperkonjugat: Polatuzumab Vedotin + Bendamustin / Rituximab, Loncastuximab Tesirin
- bispezifische Antikörper (nach ≥2 Vortherapien): Epcoritamab, Odronextamab
- Tafasitamab + Lenalidomid
- Immunchemotherapie, z. B. Gemcitabin / Oxaliplatin / Rituximab (R-GemOx)
- nicht-intensive Therapieansätze,

jeweils in Kombination mit Best Supportive Care.

Gemcitabin / Oxaliplatin wird erst nach Therapie mit multiplen Vortherapien empfohlen.

4. 2. Studien

Basis der Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische Phase III-Studie STARGLO. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben, deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Daten des Dossiers beruhen auf dem Datenschnitt vom 17. Mai 2024.

Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal [5] und aktuell mit längerer Nachbeobachtungszeit publiziert [6].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Die Gesamtüberlebenszeit war primärer Studienendpunkt. Sowohl in der aktuellen Auswertung der Gesamtstudie als auch in der Subgruppe der Pat. mit ≥2 Vortherapien zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Glofitamab / Oxaliplatin / Gemcitabin - Arms. Der Median der Gesamtüberlebenszeit war in diesen Analysen nicht erreicht.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Die Hinzunahme von Glofitamab führte sowohl in der aktuellen Auswertung der Gesamtstudie als auch in den beiden dargestellten Subgruppen zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des medianen, progressionsfreien Überlebens.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Rate kompletter Remissionen ist kein eigener Studienendpunkt. Berechnet wurde das Scheitern des kurativen Therapieansatzes, abgebildet durch das am Behandlungsende orientierte ereignisfreie Überleben (EFS-EOT, Event free survival-end of treatment). EFS-EOT ist definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse:

- Progress oder Rezidiv
- Nicht-Erreichen einer kompletten Remission zum Behandlungsende
- Tod jedweder Ursache.

Bei Anwendung dieser Definitionen zeigten sich signifikante Unterschiede zugunsten des Glofitamab-Arms in beiden Subgruppen.

4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der validierten Fragebögen E-ORTC QLQ-C30 und FACT-LymS erhoben. In der Domäne Fatigue EORTC QLQ-C30 erfuhr etwas mehr als die Hälfte der Patienten (54,1 %) nach einer medianen Dauer von 1,45 Monaten eine relevante Verschlechterung. In den anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigte sich eine Verschlechterung jeweils bei weniger als der Hälfte der Patienten. Eine relevante Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des FACT-LymS wurde für 20,3 % der Patienten beobachtet.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad ≥ 3 lag im Glofitamab-Arm bei 75,9 – 80,9% vs 39,4 – 41,8% im Kontrollarm. Ein Cytokine-Release-Syndrom (CRS) trat bei 44,8% der Pat. auf, vor allem im Grad 1 (32,0%). Bei 4 Pat. trat ein Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrom (ICANS) auf.

Die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse lag bei 26,5 – 28,5% im Glofitamab-Arm vs 12,1-12,7% in der Kontrolle.

4. 4. Bericht des G-BA

Der Bericht des IQWiG fokussiert auf den fehlenden Vergleich zur ZVT. Er wurde ohne fachärztliche Expertise und ohne Patientenbeteiligung erstellt.

5. Kombinationstherapie

Im ersten Kurs wird Obinutuzumab zur Verminderung der Nebenwirkungsrate eingesetzt. Die Kombinationstherapie erfolgt nicht mit neuen Arzneimitteln.

6. Diskussion

Die Hinzunahme von Glofitamab zur Chemotherapie Gemcitabin/Oxaliplatin anstelle von Rituximab führte in STARGLO zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien und insbesondere der Gesamtüberlebenszeit. Im Kontext der weiteren Zulassungen neuer Arzneimittel beim DLBCL sind folgende Aspekte zu diskutieren:

Endpunkte

Primärer Studienendpunkt war die Gesamtüberlebenszeit. Das ist angemessen und wird den Anforderungen an die Etablierung neuer Standards gerecht.

Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsspektrum entspricht der eingesetzten Chemotherapie und dem Profil von bispezifischen T Cell-Engagern. Die Rate von etwa einem Viertel der Pat., die die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abbrechen, ist hoch. Hier ist möglicherweise eine Lernkurve erforderlich.

Wo ist die Rolle von Glofitamab / Gemcitabin / Oxaliplatin?

Angesichts der Fülle neuer und hochwirksamer Therapieoptionen beim r/r DLBCL NOS gibt es keine Alternative zu hochwertigen, randomisierten Studien zum Vergleich der verschiedenen Arzneimittel. Entscheidend wird die längerfristige Überlebensrate sein. Im indirekten Vergleich stellen aktuell CAR-T-Zellen (Axicabtagen Ciloleucel und Lisocabtagen Maraleucel) bei primärer Refraktärität oder Frührezidiv aufgrund der längeren Beobachtungszeit und den dabei beobachteten Langzeitremissionen den Standard dar. Ein längeres Follow-up ist notwendig, um eine mögliche Äquivalenz Glofitamab / Gemcitabin / Oxaliplatin nachzuweisen. Wie hoch das kurative Potential von Glofitamab / Gemcitabin / Oxaliplatin ist, kann momentan noch nicht abgeschätzt werden und der weitere Verlauf der STARGLO-Studie bzw. weitere Studien müssen dies zeigen.

Angemerkt sei darüber hinaus, dass sich die Zulassung von Glofitamab in der Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin im Gegensatz zu möglichen ZVTs (CAR-T-Zellen, Polatumumab, Tafasitamab) explizit auf das DLBCL NOS bezieht, was bei allen Vergleichsbemühungen zu berücksichtigen ist.

Glofitamab / Gemcitabin / Oxaliplatin ist eine praxisrelevante Erweiterung der Therapieoptionen bei Pat. mit r/r DLBCL NOS.

7. Literatur

1. Lenz G et al.: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, Update 2023. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@_@view/html/index.html
2. Leitlinienprogramm Onkologie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten. Oktober 2022. https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OLI_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-Patientinnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf
3. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al.: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36:1703-1719, 2022. DOI: [10.1038/s41375-022-01620-2](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2)
4. Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F et al.: Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 387 :2220-2231, 2022. DOI: [10.1056/NEJMoa2206913](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206913)
5. Abramson JS, Ku M, Hertzberg M et al. : Glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin (GemOx) versus rituximab-GemOx for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (STARGLO): a global phase 3, randomised, open-label trial. *Lancet* 404 :1940-1954, 2024. DOI: [10.1016/S0140-6736\(24\)01774-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01774-4)
6. Abramson JS, Ku M, Hertzberg M et al. : Glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin (Glofit-GemOx) in patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): 2-year (yr) follow-up of STARGLO. ASCO Annual Meeting I 2025. https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.7015

Stellungnehmer

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Björn Chapuy (Charité Campus Benjamin Franklin, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Berlin), Prof. Dr. Peter Dreger (Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik V, Sektion Stammzelltransplantation, Heidelberg), Prof. Dr. Georg Heß (Johannes Gutenberg Universität, III. Medizinische Klinik, Mainz) und Prof. Dr. Georg Lenz (Universitätsklinikum Münster, Medizinische Klinik A, Münster) erarbeitet.