

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

5. September 2025

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

**Glofitamab
(DLBCL, Monotherapie nach ≥ 2 Vortherapien)**

**veröffentlicht am 15. August 2025
Vorgangsnummer 2025-05-15-D-1207
IQWiG Bericht Nr. 2067**

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 erneute Verfahren zu Glofitamab (Columvi®) beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) wird nach Aufhebung des Orphanstatus durchgeführt. Glofitamab ist zugelassen zur Monotherapie des DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungsvorschlägen, siehe Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subgruppe	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit
Für CAR-T-Zelltherapie oder autologe SZT geeignet	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von: • Axicabtagen-Ciloleucel, • Lisocabtagen maraleucel • Tisagenlecleucel, • Induktionstherapie, gefolgt von ASZT	nicht belegt	-	nicht belegt	-
Für CAR-T-Zelltherapie oder autologe SZT geeignet	• Polatuzumab Vedotin / Bendamustin / Rituximab • Tafasitamab / Lenalidomid	nicht belegt	-	nicht belegt	-

pU – pharmazeutischer Unternehmer; ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie;

Unsere Anmerkungen sind:

- Die zweckmäßige Vergleichstherapie in Form einer patientenindividuellen Therapie mit den aufgeführten Optionen entspricht den bisherigen Empfehlungen der Fachgesellschaft. Inzwischen stehen mit Epcoritamab und Odronextamab zwei weitere bispezifische Antikörper und mit Loncastuximab Tesirin ein weiteres Antikörperkonjugat zur Verfügung.
- Für die frühe Nutzenbewertung liegen Daten der Phase-I/II-Studie NP30179 mit 155 Pat. vor, jetzt mit Datenschnitt vom Mai 2024.
- Glofitamab führte zu einer Rate kompletter Remissionen von 40%, einem medianen progressionsfreien Überleben von 4,9 Monaten und einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 12,6 Monaten.
- Die meisten, schweren Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 waren hämatologisch. Ein Therapiebedürftiges Zytokin-Release-Syndrom (CRS) wurde bei 21% der Pat. dokumentiert.
- Entsprechend der Fachinformation ist eine Vortherapie mit Obinutuzumab erforderlich.

Glofitamab ist ein bispezifischer Antikörper mit kurativem Potenzial bei etwa 20% von Pat. mit rezidiertem / refraktärem DLBCL nach mindestens 2 systemischen Vortherapien. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens 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.

3. Stand des Wissens

Der Therapieanspruch beim DLBCL ist kurativ. Bisherige, kurative Optionen im Rezidiv oder bei Refraktärität nach mindestens zwei Therapien sind der Einsatz von CAR-T-Zellen, sowie die Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation [1].

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 CD3ε mit geringerer Affinität bindet.

Glofitamab wird intravenös appliziert:

Zyklus 1	Tag 1	Obinutuzumab 1000 mg
	Tag 8	Glofitamab 2,5 mg
	Tag 15	Glofitamab 10 mg
Zyklus 2 - 12	Tag 1	Glofitamab 30 mg

Daten zur Wirksamkeit von Glofitamab beim r/r DLBCL sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Glofitamab beim rezidierten / refraktären DLBCL

Studie / Register	Patienten- gruppe	Kon- trolle	Neue Therapie	N ¹	CRR ²	ORR ³	PFÜ ⁴	ÜL ⁵
NP30179 [4] Dossier	DLBCL, alle	-	Glofitamab	155	40,0	52	4,9	12,6

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;**

Glofitamab wurde im Juni 2023 von der FDA, im Juli 2023 für die EU zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Glofitamab

4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

In dieser Wiederaufnahme des Verfahrens wurde eine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Geeignet zum Vergleich bei Pat. mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Diese beinhaltet:

- CAR-T-Zellen, wenn nicht vorher eingesetzt
- Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation
- bispezifische Antikörper: Epcoritamab, Odronextamab
- Antikörperkonjugat: Polatuzumab Vedotin + Bendamustin / Rituximab, Loncastuximab Tesirin
- Tafasitamab + Lenalidomid

- Immunchemotherapie, z. B. Gemcitabin / Oxaliplatin / Rituximab (R-GemOx)
- nicht-intensive Therapieansätze,

jeweils in Kombination mit Best Supportive Care.

4. 2. Studien

Basis der Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische Phase I/II-Studie NP30179. Primärer Endpunkt war die Rate kompletter Remissionen. Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt. Die Daten des Dossiers beruhen auf dem Datenschnitt vom 17. Mai 2024.

Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [4].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Heilung und lange Überlebenszeit sind die entscheidenden, patientenrelevanten Endpunkte bei Pat. mit DLBCL. Die mediane Überlebenszeit lag 12,0 Monaten. Sie hat sich seit dem ersten Verfahren der frühen Nutzenbewertung nicht relevant geändert.

Die Überlebensrate lag nach 48 Monaten bei 21,1%.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Glofitamab führte zu einem medianen, progressionsfreien Überleben von 4,9 Monaten. Die PFÜ-Rate flacht im Verlauf ab und zeigt nach 3 Jahren ein Plateau bei etwa 20%.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Rate kompletter Remissionen war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Sie lag in der Kohorte des Dossiers bei 40,0%. Die gesamte Ansprechrate lag bei 51,6%.

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 erfuhren 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 unter Glofitamab bei 66%. Die häufigsten Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 waren Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie.

Ein Zytokin-Release-Syndrom wurde bei 63-66% in der Primärpublikation beschrieben, abhängig vom verwendeten Diagnose-Instrument. Nach dem aktuellen Dossier trat ein CRS im Grad ≥ 2 bei 21% der Pat. auf. Ein Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse ist mit 9,1% dokumentiert.

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

Mit Glofitamab steht ein weiteres Arzneimittel beim rezidierten / refraktären, diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom zur Verfügung. Seit dem ersten Verfahren der frühen Nutzenbewertung haben sich die Daten nicht substantiell geändert. Im Kontext der weiteren Zulassungen neuer Arzneimittel beim DLBCL sind folgende Aspekte zu diskutieren:

Endpunkte

Primärer Studienendpunkt war die Rate kompletter Remissionen. Das ist für eine explorative Phase I/II-Studie angemessen. Für die Pat. ist das Erreichen einer kompletten Remission in dieser Therapiesituation ein wertvoller Parameter.

In der langfristigen Bewertung ist die Überlebens- und damit die potenzielle Heilungsrate entscheidend. Hierzu ist das Erreichen einer kompletten Remission unabdingbar. Kritisch ist allerdings anzumerken, dass detaillierte Daten zur Postprogressionstherapie im Dossier fehlen. Auch fehlen Daten aus indirekten Vergleichen mit bereits zugelassenen Arzneimitteln in dieser Indikation. Vielversprechend ist ein Plateau des progressionsfreien Überlebens bei etwa 20%.

Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsspektrum entspricht anderen Arzneimitteln der Immuntherapie mit B-Zell-Antigenen als Therapieziel. Die Raten an Zytokinfreisetzungssyndromen (CRS) und neurologischer Nebenwirkungen (ICANS) liegen unterhalb von Studien zu CAR-T-Zellen. Eine Rolle kann hier die Vortherapie mit Obinutuzumab spielen. In der Zulassungsstudie erhielten alle Pat. eine einmalige Vortherapie mit 1000 mg Obinutuzumab 7 Tage vor der ersten Gabe von Glofitamab. Ziel der Vortherapie ist die Prophylaxe des CRS.

Glofitamab ist eine Erweiterung der Therapieoptionen bei Pat. mit rezidiertem/refraktärem DLBCL.

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 großzelligen 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)

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 Tumormimmunologie, 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.