

## I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Glofitamab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.05.2025 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Glofitamab als Monotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach 2 oder mehr systemischen Behandlungslinien.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Glofitamab (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommt <sup>b, c</sup>	individualisierte Therapie <sup>d, e, f</sup> unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tisagenlecleucel,</li> <li>▪ Axicabtagen-Ciloleucel,</li> <li>▪ Lisocabtagen maraleucel,</li> <li>▪ einer Induktionstherapie mit               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ R-GDP oder</li> <li>▫ R-DHAP oder</li> <li>▫ R-ICE</li> </ul>               gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie und             </li> <li>▪ einer Induktionstherapie mit               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ R-GDP oder</li> <li>▫ R-DHAP oder</li> <li>▫ R-ICE</li> </ul>               gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie             </li> </ul>
2	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommen <sup>g, h</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Polatumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab</li> </ul> oder <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid</li> </ul>

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Glofitamab (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Therapie mit kurativer Intention infrage kommt.</p> <p>c. Bei Patientinnen und Patienten, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden, kommt gemäß G-BA eine allogene Stammzelltransplantation bei den Patientinnen und Patienten infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.</p> <p>d. Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.</p> <p>e. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass die Therapieentscheidung insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapie der Patientinnen und Patienten mit einer CAR-T-Zelltherapie, einer autologen Stammzelltransplantation oder allogenen Stammzelltransplantation getroffen wird.</p> <p>f. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß G-BA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie).</p> <p>g. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Therapie mit kurativer Intention nicht infrage kommt.</p> <p>h. Eine Strahlentherapie kann entsprechend der S3-Leitlinie eine geeignete Methode zur lokalen Krankheitskontrolle in palliativer Situation darstellen und sollte, sofern indiziert, in beiden Studienarmen angeboten werden.</p> <p>CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; EU: Europäische Union; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HTA: Health Technology Assessment; R-DHAP: Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin; R-GDP: Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin; R-ICE: Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid</p>		

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie am 06.05.2025, kurz vor der Einreichung des Dossiers durch den pU, entsprechend der Darstellung in Tabelle 2 angepasst. Der pU weicht von der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab und bezieht sich in seinem Dossier zunächst auf die zweckmäßige Vergleichstherapie aus dem Beratungsgespräch im Jahr 2021.

Für Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 (für die eine chimäre Antigen-Rezeptor [CAR]-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommt) benennt der pU als Optionen die Wirkstoffe Axicabtagen ciloleucel, Lisocabtagen maraleucel, Tisagenlecleucel oder die allogene bzw. die autologe Stammzelltransplantation – und nicht eine individualisierte Therapie unter Auswahl der genannten Therapien. Zusätzlich konkretisiert der pU nicht die Wirkstoffkombinationen, die im Rahmen einer der Stammzelltransplantation vorausgehenden Induktionstherapie eingesetzt werden können.

Für Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 (für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltherapie nicht infrage kommen) benennt der pU als zweckmäßige

Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Epcoritamab, Loncastuximab tesirin, Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab) oder Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid (Tafasitamab + Lenalidomid). Die aktuell vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst jedoch ausschließlich die beiden als gleichermaßen zweckmäßig angesehenen Wirkstoffkombinationen Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab oder Tafasitamab + Lenalidomid.

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA am 06.05.2025 festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA bleibt ohne Konsequenz, da der pU keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt, weder gegenüber der von ihm benannten Vergleichstherapie, noch gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Da somit für keine der beiden Fragestellungen geeignete Daten vorliegen, erfolgt die Bewertung beider Fragestellungen nachfolgend in gemeinsamen Berichtsteilen.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

### **Ergebnisse**

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde übereinstimmend mit der Einschätzung des pU für beide Fragestellungen keine relevante RCT zum direkten Vergleich von Glofitamab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

Der pU führt keine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen durch. Dennoch stellt der pU die Zulassungsstudie NP30179 supportiv als bestverfügbare Evidenz dar. Die vorgelegte 1-armige Studie ermöglicht jedoch keinen Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist damit für die Nutzenbewertung von Glofitamab nicht geeignet.

### **Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich für beide Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Glofitamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Glofitamab.

Tabelle 3: Glofitamab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommt <sup>b, c</sup>	individualisierte Therapie <sup>d, e, f</sup> unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tisagenlecleucel,</li> <li>▪ Axicabtagen-Ciloleucel,</li> <li>▪ Lisocabtagen maraleucel,</li> <li>▪ einer Induktionstherapie mit               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ R-GDP oder</li> <li>▫ R-DHAP oder</li> <li>▫ R-ICE</li> </ul>               gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie und             </li> <li>▪ einer Induktionstherapie mit               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ R-GDP oder</li> <li>▫ R-DHAP oder</li> <li>▫ R-ICE</li> </ul>               gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie             </li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommen <sup>g, h</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab</li> </ul> oder <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 3: Glofitamab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Therapie mit kurativer Intention infrage kommt.</p> <p>c. Bei Patientinnen und Patienten, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden, kommt gemäß G-BA eine allogene Stammzelltransplantation bei den Patientinnen und Patienten infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.</p> <p>d. Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.</p> <p>e. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass die Therapieentscheidung insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapie der Patientinnen und Patienten mit einer CAR-T-Zelltherapie, einer autologen Stammzelltransplantation oder allogenen Stammzelltransplantation getroffen wird.</p> <p>f. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß G-BA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie).</p> <p>g. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Therapie mit kurativer Intention nicht infrage kommt.</p> <p>h. Eine Strahlentherapie kann entsprechend der S3-Leitlinie eine geeignete Methode zur lokalen Krankheitskontrolle in palliativer Situation darstellen und sollte, sofern indiziert, in beiden Studienarmen angeboten werden.</p> <p>CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; EU: Europäische Union; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HTA: Health Technology Assessment; R-DHAP: Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin; R-GDP: Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin; R-ICE: Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2023 ab. Dort hatte der G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Glofitamab für das gesamte Anwendungsgebiet der vorliegenden Nutzenbewertung festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.