Gemeinsamer Bundesausschuss

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Zolbetuximab (Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs)

Vom 17. April 2025

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss 3

1. Rechtsgrundlage 3
2. Eckpunkte der Entscheidung 4
3. Bürokratiekostenermittlung 20
4. Verfahrensablauf 20
5. Beschluss 22
6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger 34

B. Bewertungsverfahren 35

1. Bewertungsgrundlagen 35
2. Bewertungsentscheidung 35
2.1 Nutzenbewertung 35

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens 36

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens 37
2. Ablauf der mündlichen Anhörung 41
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen 42
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung 42

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens 44

5.1 Stellungnahme Astellas Pharma GmbH 44

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen 82

5.2 Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH 90

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen 91

5.3 Stellungnahme BeiGene Germany GmbH 95

5.4 Stellungnahme Amgen GmbH 100

5.5 Stellungnahme Gilead Sciences GmbH 105

5.6 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. 109

5.7 Stellungnahme AstraZeneca GmbH 114

5.8 Stellungnahme AIO, DGHO, DGVS 121

D. Anlagen 146

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung 146

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbsatz SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apotheken-verkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Zolbetuximab am 1. November 2024 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 31. Oktober 2024 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Zolbetuximab zur Behandlung des Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Februar 2025 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G24-32) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden[1] wurde in der Nutzenbewertung von Zolbetuximab nicht abgestellt.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Zolbetuximab (Vyloy) gemäß Fachinformation

Vyloy ist in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-haltiger Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (gastro-oesophageal junction, GEJ) angezeigt, deren Tumore Claudin (CLDN) 18.2 positiv sind.

[1] Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17. April 2025):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Zolbetuximab wie folgt bewertet:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, deren Tumoren CLDN 18.2 positiv sind

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutischen Unternehmer Ergebnisse aus der Phase-III-Studie GLOW und der offenen Phase-II-Studie FAST sowie ergänzend aus der Phase-III-Studie SPOTLIGHT vor. Die Studie GLOW und die ergänzend dargestellte Studie SPOTLIGHT werden in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Zudem hat der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eine Meta-Analyse nachgereicht, welche ebenso für die Nutzenbewertung berücksichtig wird. Die im Dossier dargestellte Studie FAST wird für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da unklar ist, ob die Population dem Anwendungsgebiet entspricht.

Studie GLOW

Bei der Studie GLOW handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von Zolbetuximab in Kombination mit Capecitabin und Oxaliplatin (CAPOX) gegenüber Placebo in Kombination mit CAPOX.

Es wurden 254 Personen in den Interventionsarm (Zolbetuximab + CAPOX) und 253 Personen in den Kontrollarm (Placebo + CAPOX) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach „Region“ (Asien; Nicht-Asien), „Anzahl der Organe mit Metastasen“ (0–2; ≥ 3) und „Vorherige Gastrektomie“ (ja; nein). Die Baseline-Charakteristika waren zwischen den Behandlungsarmen weitestgehend ausbalanciert. Die Dosierung von Zolbetuximab entspricht in beiden Studien der empfohlenen Dosis gemäß Fachinformation.

Die Behandlung mit Zolbetuximab sollte bis Tumorprogression, Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, inakzeptabler Toxizität, Rückzug der Einverständniserklärung, Entscheidung des ärztlichen Prüfpersonals, „Lost to Follow-up“ oder Studienende erfolgen.

Alle Personen des Interventionsarms und 98,4 % des Kontrollarms haben mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten. Somit weicht die Sicherheitspopulation geringfügig von der ITT-Population ab.

Die Studie wurde in Studienzentren in Europa, Nord- und Südamerika sowie Asien durchgeführt; ein deutsches Studienzentrum war nicht beteiligt.

Primärer Endpunkt der Studie war das Progressionsfreie Überleben (PFS). Weitere Endpunkte waren das Gesamtüberleben sowie Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 12.01.2024 herangezogen.

Studie SPOTLIGHT

Bei der Studie SPOTLIGHT handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von Zolbetuximab in

Kombination mit Oxaliplatin, 5-Fluorouracil und Folinsäure (modifiziertes FOLFOX-6-Schema; mFOLOFX6) gegenüber Placebo in Kombination mit mFOLFOX6.

Es wurden 283 Personen in den Interventionsarm (Zolbetuximab + mFOLFOX6) und 282 Personen in den Kontrollarm (Placebo + mFOLFOX6) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach „Region“ (Asien; Nicht-Asien), „Anzahl der Organe mit Metastasen“ (0–2; ≥ 3) und „Vorherige Gastrektomie“ (ja; nein). Die Baseline-Charakteristika waren zwischen den Behandlungsarmen weitestgehend ausbalanciert.

Die Behandlung mit Zolbetuximab sollte bis Tumorprogression, Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, inakzeptabler Toxizität, Rückzug der Einverständniserklärung, Entscheidung des ärztlichen Prüfpersonals, „Lost to Follow-up“ oder Studienende erfolgen.

Jeweils 98,6 % der Personen des Interventions- und des Kontrollarms haben mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten. Somit weicht die Sicherheitspopulation in beiden Armen geringfügig von der ITT-Population ab.

Die Studie wurde in Studienzentren in Europa, Nord- und Südamerika, Australien sowie Asien durchgeführt; 11 Studienzentren befanden sich in Deutschland.

Primärer Endpunkt der Studie war das Progressionsfreie Überleben (PFS). Weitere Endpunkte waren das Gesamtüberleben sowie Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 08.09.2023 herangezogen.

Studie FAST

Bei der Studie FAST handelt es sich um eine offene, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Zolbetuximab in Kombination mit Epirubicin, Oxaliplatin und Capecitabin (EOX) gegenüber Placebo in Kombination mit EOX. Die Studie wird für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da unklar ist, ob die Population dem Anwendungsgebiet entspricht.

Zolbetuximab ist für Patientinnen und Patienten mit HER2-negativen Adenokarzinomen des Magens und des GEJ zugelassen, deren Tumore CLDN-18.2-positiv sind. Da die Studienpopulation bei der Studie FAST umfassender als das Anwendungsgebiet war, bildete der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die modifizierte ITT-Population (mITT) mit Kriterien analog zum Anwendungsgebiet ab. Ausgeschlossen wurden u.a. Patientinnen und Patienten mit positivem HER2-Status; Patientinnen und Patienten mit einem unbekannten HER2-Status wurden nicht ausgeschlossen. Bei insgesamt 88 % der mITT-Population der Studie FAST fehlten Angaben zum HER2-Status.

Im Rahmen der Nutzenbewertung hat der G-BA unter Heranziehung epidemiologischer Daten zur Verteilung des HER2-Status eine Abschätzung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs vorgenommen. Im Ergebnis wurde festgestellt, dass ein positiver HER2-Status nicht so selten ist, dass sicher davon ausgegangen werden kann, dass der Anteil an HER2-negativen Personen in der Studie FAST bei mindestens 80 % liegt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer weitere Angaben zum Anteil an HER2-positiven Patientinnen und Patienten in anderen Studien nachgereicht. Diese waren jedoch nicht systematisch recherchiert. Relevante Informationen zu den Patientinnen und Patienten der FAST-Studie, die einen unbekannten HER2-Status aufwiesen, wurden nicht nachgereicht. Es kann daher weiterhin nicht sicher davon ausgegangen werden, dass der Anteil an HER2-negativen Personen in der Studie FAST bei mindestens 80 % liegt.

Meta-Analyse der Studien GLOW und SPOTLIGHT

Der pharmazeutische Unternehmer hat im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eine Meta-Analyse der GLOW und SPOTLIGHT vorgelegt. Die Ergebnisse der Meta-Analyse werden der Nutzenbewertung neben den Ergebnissen zu den Einzelstudien zugrunde gelegt.

Vergleich der Studien GLOW und SPOTLIGHT

Die Patientinnen und Patienten des Interventionsarms der Studie GLOW wurden 2,6 Monate kürzer mit Zolbetuximab behandelt als die der Studie SPOTLIGHT. Auch die verschiedenen Komponenten der Chemotherapie wurden in der Studie GLOW über einen kürzeren Zeitraum verabreicht als in der Studie SPOTLIGHT, allerdings ist die Differenz zwischen den Studien geringer.

Beim Vergleich der Baseline-Charakteristika fällt auf, dass in der Studie GLOW der Anteil an Patientinnen und Patienten, die aus Asien stammten (62,1 %), höher war als in der Studie SPOTLIGHT (31,3 %). In der Studie GLOW war der Tumor bei 84,4 % im Magen und bei 15,6 % im GEJ lokalisiert. In der Studie SPOTLIGHT waren Tumore im Magen etwas seltener (75,9 %) und im GEJ etwas häufiger (24,1 %). In der Studie GLOW wiesen 50,7 % einen CPS-Status von < 5 auf, in der Studie SPOTLIGHT war der Anteil mit 60,7 % etwas höher. Die weiteren Baseline-Charakteristika der Studien waren weitgehend ähnlich.

Die Unterschiede in den Ergebnissen der beiden Studien könnten sowohl auf die Unterschiede bei den Patientencharakteristika als auch auf die verschiedenen Chemotherapie-Regimes zurückzuführen sein.

Vergleichstherapien in den Studien GLOW und SPOTLIGHT

In den Studien GLOW und SPOTLIGHT wiesen im Vergleichsarm 15,8 % bzw. 8,5 % Patientinnen und Patienten einen CPS-Status ≥ 5 sowie 33,6 % bzw. 30,1 % Patientinnen und Patienten einen unbekannten CPS-Status auf. Aus Empfehlungen einer aktuellen Leitlinie geht hervor, dass zu einer Fluoropyrimidin-/Platin-basierten Chemotherapie bei Patientinnen und Patienten mit HER2-negativen und PD-L1-positiven Tumoren (definiert als CPS ≥ 1) ein PD-1-Inhibitor hinzugefügt werden kann[2]. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde seitens der klinischen Experten geäußert, dass in der Versorgung der Patientinnen und Patienten der CPS-Status, insbesondere ein CPS-Status ≥ 5, relevant für die Therapieentscheidung ist. Diesbezüglich steht bei PD-L1-positiven Tumoren (definiert als CPS ≥ 1) die Behandlung mit einem PD-1-Inhibitor zusätzlich zur Fluoropyrimidin-/Platin-basierten Chemotherapie zur Verfügung. Inwieweit Patientinnen und Patienten in den Vergleichsarmen der Studien aufgrund ihres CPS-Status in Bezug auf den aktuellen Versorgungskontext für eine Behandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor infrage kämen, verbleibt insbesondere aufgrund des Anteils der Patientinnen und Patienten mit einem unbekannten CPS-Status offen.

Die Vergleichstherapie der Studie SPOTLIGHT - das modifizierte FOLFOX-6-Schema - verfügt aktuell über keine Zulassung in Deutschland.

Mortalität

Das Gesamtüberleben ist in den Studie GLOW und SPOTLIGHT operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache oder Studienende.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in den Studien GLOW und SPOTLIGHT sowie der Meta-Analyse dieser beiden Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird

[2] Rajdev, Lakshmi, Erin B. Kennedy, and Manish A. Shah. "Immunotherapy and Targeted Therapy for Advanced Gastroesophageal Cancer: ASCO Guideline Q and A." JCO Oncology Practice 19.4 (2023): 197-200.

als eine relevante, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung bewertet.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde in den Studien GLOW und SPOTLIGHT operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Eintreten einer radiologischen Krankheitsprogression oder bis zum Tod aus jeglichem Grund. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte durch Prüfärztinnen und Prüfärzte vor Ort und wurde anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1 beurteilt. Für den Endpunkt PFS zeigt sich sowohl in der Studie GLOW als auch in der Studie SPOTLIGHT ein statistisch signifikanter Vorteil von Zolbetuximab in Kombination CAPOX (Studie GLOW) bzw. mFOLFOX6 (Studie SPOTLIGHT).

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST Version 1.1-Kriterien).

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

Symptomatik

Die Symptomatik wurde mittels der Instrumente EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OG25 und EQ-5D-5L-VAS erhoben. Zudem wurde die Schmerzintensität mittels einer numerischen Bewertungsskala (NRS) erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier jeweils Ereigniszeitanalysen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung vor.

Die Ergebnisse werden aufgrund geringer Rücklaufquoten zum Behandlungsende (< 70 %) und in der Nachbeobachtungsphase (30- und 90-Tage-Follow-up) nicht dargestellt. Insbesondere weil zum Behandlungsende ein verschlechterter Gesundheitszustand wahrscheinlicher wird bzw. ein verschlechterter Gesundheitszustand zu einem Behandlungsende führen kann, sind diese Daten zum Behandlungsende erforderlich, um die Auswirkungen/Effekte der Intervention und Kontrolle auf die Symptome vollständig abzubilden bzw. die Ergebnisse adäquat interpretieren/vergleichen zu können. Darüber hinaus liegen keine Angaben zu Zensierungsgründen vor.

Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des Instruments EORTC QLQ-C30 erhoben Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Ereigniszeitanalysen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung vor.

Die Ergebnisse werden aufgrund geringer Rücklaufquoten zu Behandlungsende (< 70 %) und in der Nachbeobachtungsphase (30- und 90-Tage-Follow-up) nicht dargestellt. Darüber hinaus liegen keine Angaben zu Zensierungsgründen vor (detaillierte Darstellung im Abschnitt zur Symptomatik).

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

In den Studien GLOW und SPOTLIGHT traten in beiden Studienarmen bei nahezu allen Patientinnen UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für den Endpunkt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich in der Studie SPOTLIGHT sowie in der Meta-Analyse der Studien GLOW und SPOTLIGHT ein statistisch signifikanter Unterschied zu Nachteil von Zolbetuximab in Kombination mit mFOLFOX6 bzw. Chemotherapie.

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Meta-Analyse der Studien GLOW und SPOTLIGHT ein statistisch signifikanter Unterschied zu Nachteil von Zolbetuximab in Kombination mit Chemotherapie.

Spezifische UE

Im Detail zeigen sich bei den schweren UEs (mit einer Inzidenz ≥ 5 % oder ≥ 10 Personen in mind. einem Studienarm) im Interventionsarm statistisch signifikante Nachteile bei „Neutropenie, PT“ (Studie GLOW), „Appetit vermindert, PT“ (Studie GLOW und Meta-Analyse), „Hypoalbuminämie, PT“ (Studie SPOTLIGHT) „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, SOC“, „Asthenie, PT“ , „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, SOC“ (jeweils Studie SPOTLIGHT und Meta-Analyse), „Übelkeit, PT“, „Erbrechen, PT“ (jeweils Studien GLOW und SPOTLIGHT sowie Meta-Analyse), sowie „Gefäßerkrankungen, SOC“ (Meta-Analyse) auf. Ein statistisch signifikanter Vorteil im Interventionsarm trat bei „Alanin-Aminotransferase erhöht, PT“ (Studie SPOTLIGHT und Meta-Analyse) auf.

Bei den SUEs (mit einer Inzidenz ≥ 5 % oder ≥ 10 Personen in mind. einem Studienarm) zeigen sich statistisch signifikante Nachteile im Interventionsarm bei „Verletzung, Vergiftung u. durch Eingriffe bedingte Komplikationen, SOC“ (Meta-Analyse) und „Appetit vermindert, PT“ (Studie GLOW) sowie statistisch signifikante Vorteile bei „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, SOC“ (Studie GLOW).

Bei den UEs von besonderem Interesse zeigen sich statistisch signifikante Nachteile im Interventionsarm bei „Übelkeit (UE unabhängig vom Schweregrad)“, „Übelkeit (schwere UE)“, „Erbrechen (UE unabhängig vom Schweregrad)“, „Erbrechen (schwere UE)“, „Infusionsbedingte Reaktionen (UE unabhängig vom Schweregrad)“, „Infusionsbedingte Reaktionen (schwere UE, CTCAE-Grad ≥ 3)“, „Infusionsbedingte Reaktionen (SUE)“ (jeweils Studien GLOW und SPOTLIGHT sowie Meta-Analyse) und „Abdominalschmerz (schwere UE)“ (Studie SPOTLIGHT).

Fazit zu Nebenwirkungen

In der Gesamtbetrachtung ergeben sich hinsichtlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen für Zolbetuximab in Kombination fluoropyrimidin- und platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Placebo in Kombination fluoropyrimidin- und platinhaltiger Chemotherapie in der Studie SPOTLIGHT Nachteile bei den schweren UEs, in der Meta-Analyse Nachteile bei den schweren UEs sowie bei Abbruch wegen UEs. Im Detail liegen Nachteile sowie einzelne Vorteile bei spezifischen UEs vor.

<u>Gesamtbewertung / Fazit</u>

Für die Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse aus den doppelblinden, Placebo kontrollierten Phase-III-Studien GLOW und SPOTLIGHT sowie einer Meta-Analyse dieser beiden Studien vor. In der Studie GLOW wurde Zolbetuximab in Kombination mit Capecitabin in Kombination mit Oxaliplatin (CAPOX) mit Placebo in Kombination mit CAPOX und in der Studie SPOTLIGHT Zolbetuximab in Kombination mit Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure (mFOLFOX6) mit Placebo in Kombination mit mFOLFOX6 verglichen. Es liegen jeweils Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Zolbetuximab in Kombination mit CAPOX bzw. mFOLFOX6. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine relevante, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung bewertet.

Hinsichtlich der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine bewertbaren Daten vor.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich für Zolbetuximab in Kombination fluoropyrimidin- und platinhaltiger Chemotherapie in der Studie SPOTLIGHT Nachteile bei den schweren UEs und in der Meta-Analyse Nachteile bei den schweren UEs sowie bei Abbruch wegen UEs. In Detail zeigen sich in den Studien GLOW und SPOTLIGHT sowie der Meta-Analyse überwiegend Nachteile bei spezifischen UEs.

In der Gesamtbetrachtung stehen dem positiven Effekt beim Gesamtüberleben Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. Diese Nachteile stellen das Ausmaß der Verbesserung beim Gesamtüberleben nicht infrage. Hinsichtlich der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine bewertbaren Daten vor. Insgesamt wird daher ein geringer Zusatznutzen festgestellt.

Aussagekraft der Nachweise

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der doppelblinden, Placebo kontrollierten Phase-III-Studien GLOW und SPOTLIGHT sowie der Meta-Analyse dieser beiden Studien.

Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene sowie für die Endpunkte Gesamtüberleben und Nebenwirkungen als niedrig eingeschätzt.

Es liegen keine bewertbaren Daten zur Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Vor dem Hintergrund, dass Aussagen zur Lebensqualität insbesondere in der fortgeschrittenen palliativen Situation ein hoher Stellenwert beigemessen wird, ergibt sich eine Unsicherheit hinsichtlich der Aussagekraft der Nachweise.

Insgesamt leitet der G-BA hinsichtlich der Aussagekraft der Nachweise einen Hinweis für den festgestellten Zusatznutzen ab.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Nutzenbewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Vyloy mit dem Wirkstoff Zolbetuximab.

Zolbetuximab wurde in Kombination mit fluoropyrimidin- und platin-haltiger Chemotherapie als Orphan Drug zur Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (gastro-oesophageal junction, GEJ), deren Tumore Claudin (CLDN) 18.2 positiv sind, zugelassen.

Für die Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse aus den doppelblinden, Placebo kontrollierten Phase-III-Studien GLOW und SPOTLIGHT sowie einer Meta-Analyse dieser beiden Studien vor. In der Studie GLOW wurde Zolbetuximab in Kombination mit

Capecitabin in Kombination mit Oxaliplatin (CAPOX), in der Studie SPOTLIGHT Zolbetuximab in Kombination mit Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure (mFOLFOX6) mit Placebo in Kombination mit CAPOX bzw. mFOLFOX6 verglichen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Zolbetuximab in Kombination mit CAPOX bzw. mFOLFOX6. Die erzielte Überlebenszeitverlängerung wird als eine relevante, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung bewertet.

Hinsichtlich der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine bewertbaren Daten vor.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich Nachteile bei den schweren UEs sowie bei Abbruch wegen UEs sowie im Detail überwiegend Nachteile bei spezifischen UEs.

In der Gesamtbetrachtung stehen dem positiven Effekt beim Gesamtüberleben Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. Diese Nachteile stellen das Ausmaß der Verbesserung beim Gesamtüberleben nicht infrage. Hinsichtlich der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine bewertbaren Daten vor. Insgesamt wird daher ein geringer Zusatznutzen festgestellt.

Die Aussagekraft der Nachweise für den festgestellten Zusatznutzen wird insgesamt in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten, bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Pembrolizumab zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 20. Juni 2024).

Als Grundlage für die Berechnung der Patientenzahlen für den vorliegenden Beschluss wird die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem negativen HER2-Status aus dem Verfahren zu Pembrolizumab herangezogen (716 bis 3797 Patientinnen und Patienten). In einem folgenden Rechenschritt wird die Patientenpopulation auf Patientinnen und Patienten mit Claudin 18.2-positiven Tumoren eingegrenzt. Der Anteilswert von 39,4% Claudin 18.2-positiven Tumoren resultiert demnach in einer Anzahl von 282 bis 1496 Patienten und Patientinnen. Unter Berücksichtigung des Anteils der GKV-versicherten Patientinnen und Patienten (87,7 %), ergibt sich im folgenden Schritt eine Anzahl von 247 bis 1312 Patienten und Patientinnen.

Aufgrund von Unsicherheiten bezüglich der Datenlage in der Zielpopulation in Deutschland sind sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen möglich.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungs-behörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Vyloy (Wirkstoff: Zolbetuximab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. Januar 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/vyloy-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Zolbetuximab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Karzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, sowie durch Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Geeignete Patienten sollten einen CLDN18.2-positiven Tumorstatus aufweisen, definiert als Anteil von ≥ 75 % der Tumorzellen mit moderater bis starker membranöser CLDN18-immunhistochemischer Färbung, der durch ein CE-gekennzeichnetes In-vitro-Diagnostikum (IVD) mit entsprechender Zweckbestimmung getestet wurde. Wenn kein CE-gekennzeichnetes IVD verfügbar ist, sollte ein alternativer validierter Test verwendet werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. April 2025).

Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Behandlungsdauer:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, deren Tumoren CLDN 18.2 positiv sind; Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Zolbetuximab in Kombination mit Oxaliplatin, Folinsäure, 5-Fluoropuracil (mFOLFOX6)				
Zolbetuximab (Initiale Einzeldosis)				
Zolbetuximab	An Tag 1 1 x an Tag 1	1	1	1
Zolbetuximab (Erhaltungsdosen)				
Zolbetuximab	Ab Tag 21 1 x alle 21 Tage	16,4	1	16,4
	oder			
	Ab Tag 14 1 x alle 14 Tage	25,1	1	25,1
in Kombination mit mFOLFOX6				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Oxaliplatin	1 x an Tag 1, 15 und 29 eines 42-Tage Zyklus	8,7	3	26,1
Folinsäure/Leucovorin	1 x an Tag 1, 15 und 29 eines 42-Tage Zyklus	8,7	3	26,1
5-Fluorouracil (5-FU)	Bolus und Dauerinfusion: 1 x an Tag 1, 15 und 29 eines 42-Tage Zyklus	8,7	3	26,1
Zolbetuximab in Kombination mit Oxaliplatin und Capecitabin (CAPOX)				
Zolbetuximab (Initiale Einzeldosis)				
Zolbetuximab	An Tag 1 1 x an Tag 1	1	1	1
Zolbetuximab (Erhaltungsdosen)				
Zolbetuximab	Ab Tag 21 1 x alle 21 Tage	16,4	1	16,4
	oder			
	Ab Tag 14 1 x alle 14 Tage	25,1	1	25,1
in Kombination mit CAPOX				
Oxaliplatin	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Capecitabin	1 x an Tag 1-14 eines 21-Tage Zyklus	17,4	14	243,6

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)[3].

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

[3] Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, deren Tumoren CLDN 18.2 positiv sind; Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs-tag	Behand-lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts-verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Zolbetuximab in Kombination mit Oxaliplatin, Folinsäure, 5-Fluorouracil (mFOLFOX6)					
Zolbetuximab (Initiale Einzeldosis)					
Zolbetuximab	800 mg/m^2 = 1528,0 mg	1528,0 mg	16 x 100 mg	1	16 x 100 mg
Zolbetuximab (Erhaltungsdosen)					
Zolbetuximab	600 mg/m^2 = 1146,0 mg	1146,0 mg	12 x 100 mg	16,4	196,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg/m^2 = 764,0 mg	764,0 mg	8 x 100 mg	25,1	200,8 x 100 mg
in Kombination mit mFOLFOX6					
Oxaliplatin	85 mg/m^2 = 162,4 mg	162,4 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
Folinsäure	400 mg/m^2 = 764,0 mg	764,0 mg	1 x 800 mg	26,1	26,1 x 800 mg
5-Fluorouracil (5-FU)	*Bolus* 400 mg/m^2 = 764,0 mg	764,0 mg	1 x 1000 mg	26,1	26,1 x 1000 mg
	Dauerinfusion 2400 mg/m^2 = 4584,0 mg	4584,0 mg	1 x 5000 mg		26,1 x 5000 mg
Zolbetuximab in Kombination mit Oxaliplatin und Capecitabin (CAPOX)					
Zolbetuximab (Initiale Einzeldosis)					
Zolbetuximab	800 mg/m^2 = 1528,0 mg	1528,0 mg	16 x 100 mg	1	16 x 100 mg
Zolbetuximab (Erhaltungsdosen)					
Zolbetuximab	600 mg/m^2 = 1146,0 mg	1146,0 mg	12 x 100 mg	16,4	196,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg/m^2 = 764,0 mg	764,0 mg	8 x 100 mg	25,1	200,8 x 100 mg
in Kombination mit CAPOX					
Oxaliplatin	130 mg/m^2 = 248,3 mg	248,3 mg	1 x 200 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 200 mg + 17,4 x 50 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs-tag	Behand-lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts-verbrauch nach Wirkstärke
Capecitabin	1000 mg/m^2 = 1800,0 mg	3600,0 mg	6 x 500 mg + 4 x 150 mg	243,6	1461,6 x 500 mg + 974,4 x 150 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, deren Tumoren CLDN 18.2 positiv sind; Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Packungs-größe	Kosten (Apotheken abgabe-preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie-bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Zolbetuximab 100mg	3 PII	1983,53 €	1,77 €	109,99 €	1871,77 €
Calciumfolinat[4] 800 mg	1 ILO	304,65 €	1,77 €	23,20 €	279,45 €
Capecitabin[4] 150 mg	120 FTA	54,15 €	1,77 €	3,39 €	48,76 €
Capecitabin[4] 500 mg	120 FTA	151,84 €	1,77 €	11,11 €	138,96 €
5-Fluorouracil[4] 5000 mg	1 ILO	34,02 €	1,77 €	1,80 €	30,45 €
5-Fluorouracil[4] 1000 mg	1 ILL	16,67 €	1,77 €	0,42 €	14,48 €
Oxaliplatin 50 mg	1 IFK	107,06 €	1,77 €	4,54 €	100,75 €
Oxaliplatin 200 mg	1 IFK	396,85 €	1,77 €	18,30 €	376,78 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILL = Injektions-/Infusionslösung; ILO = Injektionslösung; PII = Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. April 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen

[4] Festbetrag

Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Bezeichnung der Therapie	Packungs-größe	Kosten (Apo-theken-abgabe-preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie-bener Rabatte	Behand-lungstage / Jahr	Kosten / Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:							
Zolbetuximab							
Antiemetische Behandlung: In der klinischen Praxis ist vor einer Zolbetuximab-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Zolbetuximab werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.							

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, deren Tumoren CLDN 18.2 positiv sind; Erstlinientherapie

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:
Fachinformation zu Zolbetuximab (Vyloy); Vyloy 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Januar 2025

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 31. Oktober 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Zolbetuximab beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 3. Februar 2025 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. Februar 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 10. März 2025 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten wurde am 28. März 2025 vorgelegt.

Am 28. März 2025 wurde eine neue Version der Dossierbewertung des G-BA erstellt. Diese Version 1.1 vom 28. März 2025 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 3. Februar 2025 und wurde dem Unterausschuss Arzneimittel in seiner Sitzung am 8. April 2025 zur Kenntnis gegeben. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. April 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. April 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. Januar 2025	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	4. März 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. März 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18. März 2025 1. April 2025	Beratung über die Dossierbewertung des

		G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. April 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. April 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 17. April 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)::
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Zolbetuximab (Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs)

Vom 17. April 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. April 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 25. Februar 2025 (BAnz AT 09.05.202B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Zolbetuximab wie folgt ergänzt:

Zolbetuximab

Beschluss vom: 17. April 2025
In Kraft getreten am: 17. April 2025
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. September 2024):

Vyloy ist in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-haltiger Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (gastro-oesophageal junction, GEJ) angezeigt, deren Tumore Claudin (CLDN) 18.2 positiv sind.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17. April 2025):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zolbetuximab ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß dem 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V.m. § 5 Absatz 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, deren Tumoren CLDN 18.2 positiv sind

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Zolbetuximab:

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:[5]

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, deren Tumoren CLDN 18.2 positiv sind; Erstlinientherapie

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/	Zusammenfassung

[5] Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 3. Februar 2025) und dem Amendment zur Dossierbewertung vom 28. März 2025, sofern nicht anders indiziert.

	Verzerrungspotential	
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile bei den schweren UEs und Abbruch wegen UEs (Meta-Analyse). Im Detail liegen Nachteile sowie einzelne Vorteile bei spezifischen UEs (Studien GLOW und SPOTLIGHT, Meta-Analyse).

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

Studien:

Studie GLOW:

- multizentrische, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie
- Zolbetuximab in Kombination mit Capecitabin in Kombination mit Oxaliplatin (CAPOX) **vs**. Placebo in Kombination mit CAPOX
- finaler Datenschnitt: 12.01.2024 (finale OS-Analyse)

Studie SPOTLIGHT:

- multizentrische, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie
- Zolbetuximab in Kombination mit Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure (mFOLFOX6) **vs**. Placebo in Kombination mit mFOLFOX6
- finaler Datenschnitt: 08.09.2023 (finale OS-Analyse)

Meta-Analyse der Studien GLOW und SPOTLIGHT

Mortalität

Endpunkt	Zolbetuximab (GLOW: + CAPOX) (SPOTLIGHT: + mFOLFOX6)		Placebo (GLOW: + CAPOX) (SPOTLIGHT: + mFOLFOX6)		Zolbetuximab vs. Placebo
	N[a]	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	N[a]	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert[b] Absolute Differenz (AD)[c]
Gesamtüberleben					
GLOW	254	14,3 [12,1; 16,4] 180 (70,9)	253	12,2 [10,3; 13,7] 207 (81,8)	0,76 [0,62; 0,94] 0,009 AD: + 1,9 Monate
SPOTLIGHT	283	18,2 [16,1; 20,6] 197 (69,6)	282	15,6 [13,7; 16,9] 217 (77,0)	0,78 [0,64; 0,95] 0,015 AD: + 2,6 Monate
Meta-Analyse	537	16,4 [15,0; 17,9] 377 (70,2)	535	13,7 [12,3; 15,3] 424 (79,3)	0,77 [0,67; 0,89] 0,0004 AD: + 2,7 Monate

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS) (ergänzend dargestellt)[d]					
GLOW	254	8,2 [7,3; 8,8] 153 (60,2)	253	6,8 [6,1; 8,1] 182 (71,9)	0,69 [0,55; 0,86] 0,0009 AD: + 1,4 Monate
SPOTLIGHT	283	11,0 [9,7; 12,5] 159 (56,2)	282	8,9 [8,2; 10,4] 187 (66,3)	0,73 [0,59; 0,91] 0,0048 AD: + 2,1 Monate
Symptomatik					
EORTC QLQ-C30					
GLOW	keine geeigneten Daten[e]				
SPOTLIGHT	keine geeigneten Daten[e]				
EORTC QLQ-OG25					
GLOW	keine geeigneten Daten[e]				
SPOTLIGHT	keine geeigneten Daten[e]				
EQ-5D-5L-VAS					
GLOW	keine geeigneten Daten[e]				
SPOTLIGHT	keine geeigneten Daten[e]				
Schmerzintensität mittels NRS					
GLOW	keine geeigneten Daten[e]				

SPOTLIGHT	keine geeigneten Daten[e]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30	
GLOW	keine geeigneten Daten[e]
SPOTLIGHT	keine geeigneten Daten[e]

Nebenwirkungen

Endpunkt MedDRA-Systemorganklassen/ Preferred Terms/UE von besonderem Interesse	**Zolbetuximab (GLOW: + CAPOX) (SPOTLIGHT: + mFOLFOX6)**		**Placebo (GLOW: + CAPOX) (SPOTLIGHT: + mFOLFOX6)**		Zolbetuximab vs. Placebo
	N[a]	*Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	N[a]	*Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	Relatives Risiko[f] [95 %-KI] p-Wert[g]
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
GLOW	254	251 (98,8)	249	244 (98,0)	-
SPOTLIGHT	279	278 (99,6)	278	277 (99,6)	-
Meta-Analyse[h]	533	529 (99,3)	527	521 (98,9)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
GLOW	254	123 (48,4)	249	126 (50,6)	0,97 [0,82; 1,16] 0,66
SPOTLIGHT	279	133 (47,7)	278	129 (46,4)	1,02 [0,86; 1,21] 0,77
Meta-Analyse[h]	533	256 (48,0)	527	255 (48,4)	1,00 [0,88; 1,13] 0,96
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
GLOW	254	186 (73,2)	249	175 (70,3)	1,06 [0,95; 1,18] 0,43
SPOTLIGHT	279	244 (87,5)	278	219 (78,8)	1,12 [1,04; 1,21] 0,01
Meta-Analyse[h]	533	430 (80,7)	527	394 (74,8)	1,10 [1,03; 1,17] 0,003
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
GLOW	254	81 (31,9)	249	64 (25,7)	1,26 [0,95; 1,68] 0,12
SPOTLIGHT	279	125 (44,8)	278	107 (38,5)	1,16 [0,95; 1,41] 0,13
Meta-Analyse[h]	533	206 (39,0)	527	171 (32,4)	1,19 [1,01; 1,40] 0,03

Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA (mit einer Inzidenz ≥ 5 % oder ≥ 10 Personen in mind. einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					
Neutropenie, PT					
GLOW	254	18 (7,1)	249	7 (2,8)	2,03 [0,84; 4,94] 0,03
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, SOC					
SPOTLIGHT	279	102 (36,6)	278	56 (20,1)	1,79 [1,35; 2,37] <0,0001
Meta-Analyse[h]	533	177 (33,2)	527	118 (22,4)	1,47 [1,20; 1,80] 0,0002
Übelkeit, PT					
GLOW	254	22 (8,7)	249	6 (2,4)	2,59 [1,15; 5,84] 0,0022
SPOTLIGHT	279	45 (16,1)	278	19 (6,8)	2,15 [1,29; 3,57] 0,0006
Meta-Analyse[h]	533	67 (12,6)	527	25 (4,7)	2,26 [1,47; 3,49] 0,0002
Erbrechen, PT					
GLOW	254	31 (12,2)	249	9 (3,6)	2,78 [1,40; 5,51] 0,0004
SPOTLIGHT	279	45 (16,1)	278	17 (6,1)	2,42 [1,44; 4,08] 0,0001
Meta-Analyse[h]	533	76 (14,3)	527	26 (4,9)	2,55 [1,68; 3,86] < 0,0001
Asthenie, PT					
SPOTLIGHT	279	21 (7,5)	278	7 (2,5)	2,32 [1,04; 5,18] 0,01
Meta-Analyse[h]	533	28 (5,3)	527	10 (1,9)	2,13 [1,08; 4,20] 0,03
Alanin-Aminotransferase erhöht, PT					
SPOTLIGHT	279	2 (0,7)	278	10 (3,6)	0,38 [0,10; 1,46] 0,02
Meta-Analyse[h]	533	4 (0,8)	527	17 (3,2)	0,35 [0,13; 0,95] 0,04
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, SOC					
SPOTLIGHT	279	66 (23,7)	278	35 (12,6)	1,74 [1,18; 2,56] 0,0008
Meta-Analyse[h]	533	107 (20,1)	527	68 (12,9)	1,47 [1,10; 1,96] 0,01
Appetit vermindert, PT					
GLOW	254	17 (6,7)	249	4 (1,6)	3,25 [1,27; 8,34] 0,0033

Meta-Analyse[h]	533	34 (6,4)	527	13 (2,5)	2,23 [1,17; 4,26] 0,01
Hypoalbuminämie, PT					
SPOTLIGHT	279	12 (4,3)	278	2 (0,7)	3,74 [1,01; 13,80] 0,01
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, SOC					
GLOW	254	11 (4,3)	249	22 (8,8)	0,55 [0,26; 1,16] 0,04
Gefäßerkrankungen, SOC					
Meta-Analyse[h]	533	21 (3,9)	527	13 (2,5)	1,83 [1,06; 3,14] 0,03
SUEs nach MedDRA (mit einer Inzidenz ≥ 5 % oder ≥ 10 Personen in mind. einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, SOC					
Meta-Analyse[h]	533	21 (3,9)	527	6 (1,1)	2,37 [1,09; 5,12] 0,03
Appetit vermindert, PT					
GLOW	254	10 (3,9)	249	3 (1,2)	[2,28 [0,79; 6,58] 0,04
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, SOC					
GLOW	254	10 (3,9)	249	23 (9,2)	0,61 [0,29; 1,30] 0,02
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen)					
Übelkeit (UE unabhängig vom Schweregrad)					
GLOW	254	175 (68,9)	249	125 (50,2)	1,36 [1,17; 1,57] < 0,0001
SPOTLIGHT	279	230 (82,4)	278	171 (61,5)	1,25 [1,13; 1,39] < 0,0001
Meta-Analyse[h]	533	405 (76,0)	527	296 (56,2)	1,28 [1,18; 1,40] < 0,0001
Übelkeit (schwere UE)					
GLOW	254	22 (8,7)	249	6 (2,4)	2,59 [1,15; 5,84] 0,002
SPOTLIGHT	279	45 (16,1)	278	19 (6,8)	2,15 [1,29; 3,57] 0,0006
Meta-Analyse[h]	533	67 (12,6)	527	25 (4,7)	2,26 [1,47; 3,49] 0,0002
Erbrechen (UE unabhängig vom Schweregrad)					
GLOW	254	169 (66,5)	249	79 (31,7)	2,06 [1,68; 2,53] <,0001
SPOTLIGHT	279	188 (67,4)	278	103 (37,1)	1,80 [1,51; 2,14]

					<,0001
Meta-Analyse[h]	533	357 (67,0)	527	182 (34,5)	1,90 [1,67; 2,17] < 0,0001
Erbrechen (schwere UE)					
GLOW	254	31 (12,2)	249	9 (3,6)	2,78 [1,40; 5,51] 0,0004
SPOTLIGHT	279	45 (16,1)	278	17 (6,1)	2,42 [1,44; 4,08] 0,0001
Meta-Analyse[h]	533	76 (14,3)	527	26 (4,9)	2,55 [1,68; 3,86] < 0,0001
Abdominalschmerz (schwere UE)					
SPOTLIGHT	279	18 (6,5)	278	7 (2,5)	2,18 [0,87; 5,46] 0,03
Infusionsbedingte Reaktionen (UE unabhängig vom Schweregrad)					
GLOW	254	91 (35,8)	249	25 (10,0)	2,96 [1,96; 4,48] < 0,0001
SPOTLIGHT	279	125 (44,8)	278	33 (11,9)	3,38 [2,37; 4,82] < 0,0001
Meta-Analyse[h]	533	216 (40,5)	527	58 (11,0)	3,20 [2,44; 4,18] < 0,0001
Infusionsbedingte Reaktionen (schwere UE, CTCAE-Grad ≥ 3)					
GLOW	254	17 (6,7)	249	1 (0,4)	4,43 [1,34; 14,67] 0,0002
SPOTLIGHT	279	20 (7,2)	278	2 (0,7)	3,99 [1,18; 13,46] < 0,0001
Meta-Analyse[h]	533	37 (6,9)	527	3 (0,6)	4,21 [1,79; 9,88] 0,001
Infusionsbedingte Reaktionen (SUE)					
GLOW	254	9 (3,5)	249	0	4,52 [1,17; 17,51] 0,002
SPOTLIGHT	279	8 (2,9)	278	0	4,64 [1,01; 21,42] 0,004
Meta-Analyse[h]	533	17 (3,2)	527	0	4,57 [1,66; 12,60] 0,003

a. Anzahl entspricht denjenigen Personen, die für die Berechnung der jeweiligen Maßzahlen herangezogen wurden.
b. HR basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung („Region“, „Anzahl der Organe mit Metastasen“, „Vorherige Gastrektomie“). p-Wert basierend auf stratifiziertem zweiseitigen Log-Rank-Test stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung.
c. Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
d. primärer Endpunkt der Studien GLOW und SPOTLIGHT
e. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitte 3.3 und 3.4 der vorliegenden Dossierbewertung

f. Schätzung nach stratifizierter Logit-Methode mit Nullzellenkorrektur, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung („Region“ (Asien; Nicht-Asien), „Anzahl der Organe mit Metastasen“ (0–2; ≥ 3), „Vorherige Gastrektomie“ (ja; nein)).
g. p-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test.
h. Basierend auf fixen Effekten, es wurde keine Heterogenität festgestellt.

Verwendete Abkürzungen:
AD = Absolute Differenz; CAPOX = Capecitabin + Oxaliplatin; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; mFOLFOX6 = modifiziertes FOLFOX-6-Schema (Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure); N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht bewertbar; n. e. = nicht erreicht; n. a. = nicht anwendbar; (S)UE = (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis vs. = versus

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, deren Tumoren CLDN 18.2 positiv sind; Erstlinientherapie

circa 250 – 1 310 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Vyloy (Wirkstoff: Zolbetuximab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. Januar 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/vyloy-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Zolbetuximab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Karzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, sowie durch Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Geeignete Patienten sollten einen CLDN 18.2-positiven Tumorstatus aufweisen, definiert als Anteil von ≥ 75 % der Tumorzellen mit moderater bis starker membranöser CLDN 18-immunhistochemischer Färbung, der durch ein CE-gekennzeichnetes In-vitro-Diagnostikum (IVD) mit entsprechender Zweckbestimmung getestet wurde. Wenn kein CE-gekennzeichnetes IVD verfügbar ist, sollte ein alternativer validierter Test verwendet werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, deren Tumoren CLDN 18.2 positiv sind; Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Zolbetuximab in Kombination mit Oxaliplatin, Folinsäure und Fluorouracil (mFOLFOX6)	
Zolbetuximab	132 770,88 € - 135 266,58 €
Oxaliplatin	9 833,96 €
Folinsäure	7 299,65 €
Fluorouracil (5-FU)	1 172,67 €
Gesamt	151 077,16 € - 153 572,86 €
Zolbetuximab in Kombination mit Oxaliplatin und Capecitabin (CAPOX)	
Zolbetuximab	132 770,88 € - 135 266,58 €
Oxaliplatin	8 309,02 €
Capecitabin	2 090,33 €
Gesamt	143 170,23 € - 145 665,93 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. April 2025)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Zolbetuximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €
				oder	
				26,1	2 610 €
Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen	100 €	1	26,1	2 610 €
				oder	

	parenteralen Zubereitung			17,4	1 740 €
Folinsäure	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen Parenteralen Zubereitung	100 €	1	26,1	2 610 €
5-FU *Bolus*	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen Parenteralen Zubereitung	100 €	1	26,1	2 610 €
5-FU *22-h-Infusion*	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen Parenteralen Zubereitung	100 €	1	26,1	2 610 €

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

<u>Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, deren Tumoren CLDN 18.2 positiv sind; Erstlinientherapie</u>

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlags nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 17. April 2025 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. April 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 21.05.2025 B3
(https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Zolbetuximab zur Behandlung des Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 31. Oktober 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Zolbetuximab eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 3. Februar 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels“

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten“

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Gemeinsamer Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Zolbetuximab (Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, HER2-negativ, Erstlinie, Kombination mit fluoropyrimidin- und platinhaltiger Chemotherapie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Zolbetuximab
- **Handelsname:** Vyloy
- **Therapeutisches Gebiet:** Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Astellas Pharma GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.11.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.02.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 24.02.2025
- **Beschlussfassung:** Mitte April 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-11-01-D-1111)

Modul 1
(PDF 432,18 kB)

Modul 2
(PDF 681,44 kB)

Modul 3
(PDF 1,12 MB)

Modul 4
(PDF 12,88 MB)

Anhang 4-G1 zu Modul 4
(PDF 249,11 MB)

Anhang 4-G2 zu Modul 4

(PDF 64,40 MB)

Anhang 4-G3 zu Modul 4
(PDF 7,32 MB)

Anhang 4-G4 zu Modul 4
(PDF 97,43 MB)

Anhang 4-G5 zu Modul 4
(PDF 7,70 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 03.02.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA
(PDF 1,64 MB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG
(PDF 434,17 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren
(PDF 218,50 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 24.02.2025
- Mündliche Anhörung: 10.03.2025

Bitte melden Sie sich bis zum 03.03.2025 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word
(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **24.02.2025** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Zolbetuximab - 2024-11-01-D-1111*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 10.03.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.03.2025 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte April 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | **als RSS-Feed** (Tipps zur Nutzung)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10. März 2025 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA

Wirkstoff Zolbetuximab

Ablauf

1) **Allgemeine Aspekte**

2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]**

3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit[1] des Zusatznutzens**

4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**

5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

6) **Therapiekosten, auch im Vergleich[1] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

[1]Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Astellas Pharma GmbH	24.02.2025
MSD Sharp & Dohme GmbH	18.02.2025
BeiGene Germany GmbH	19.02.2025
Amgen GmbH	21.02.2025
Gilead Sciences GmbH	21.02.2025
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	24.02.2025
AstraZeneca GmbH	24.02.2025
AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie; DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten	25.05.20205

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Astellas Pharma GmbH						
Hr. Dr. Felder	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Hr. Prof. Dr. Ruof	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Sippel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Heisser	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Fr. Kadow	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Cvejic	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
BeiGene Germany GmbH						
Fr. Dr. Reinart	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Pägelow	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Amgen GmbH						
Fr. Servatius	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Siegmeier	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Gilead Sciences GmbH						
Fr. Dr. Prasad	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Hack	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
AstraZeneca GmbH						
Fr. Dr. Kopke	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Hülsmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie; DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten						
Hr. Prof. Dr. Quante	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Hr. Prof. Dr. Lordick	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme Astellas Pharma GmbH

Datum	24.02.2025
Stellungnahme zu	Zolbetuximab (VYLOY™) (Vorgangsnummer 2024-11-01-D-1111)
Stellungnahme von	*Astellas Pharma GmbH*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Im Folgenden nimmt die Astellas Pharma GmbH Stellung zu der am 03.02.2025 veröffentlichten Nutzenbewertung von Zolbetuximab (Vyloy™). Zolbetuximab ist in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-haltiger Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), deren Tumore Claudin18.2 (CLDN18.2) positiv sind, zugelassen [1]. **Hintergrund zu Zolbetuximab** Zolbetuximab, dessen Entwicklung maßgeblich in Deutschland stattgefunden hat, ist ein „First-in-Class“-monoklonaler Antikörper, der gegen CLDN18.2 gerichtet ist. Die Biomarker-basierte Therapie eröffnet eine völlig neue Behandlungsmöglichkeit, auch und gerade für diejenigen Patienten, denen bislang keine zielgerichtete Therapie zur Verfügung stand [2]. Seitens der Zulassungsbehörde wurde für Zolbetuximab eine Orphan Designation vergeben und bestätigt [3]. In seiner zusammenfassenden Beurteilung schreibt das Committee of Orphan Medicinal Product (COMP): *„Taken together, these data demonstrate that adding zolbetuximab to first-line chemotherapy (fluoropyrimidine- and platinum-containing chemotherapy) provides a […] clinically meaningful OS benefit in participants with HER2-negative locally advanced unresectable of metastatic gastric or GEJ adenocarcinoma whose*	Die allgemeinen Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Siehe zudem die weiteren Ausführungen zu den spezifischen Aspekten.

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
tumours are CLDN18.2-positive, and that the observed efficacy is reproductible across independent clinical studies“ [3]. Ein vergleichbarer Stellenwert kommt Zolbetuximab auch durch einen klinischen Kommentar, der die Studie SPOTLIGHT begleitet, im Lancet zu: *„The survival results reported by SPOTLIGHT are unprecedented and offer hope for patients with this hard-to-treat cancer“* [4]. Wesentlicher Hintergrund dieser Einschätzungen ist der therapeutische Fortschritt, der durch den zielgerichteten, auf den Biomarker CLDN18.2 ausgerichteten Therapieansatz, bei der Aggressivität des Tumors und des Schweregrads der Erkrankung erreicht werden kann. Die Konsistenz der Resultate über insgesamt drei randomisierte, kontrollierte und für die Zulassung relevante Studien (SPOTLIGHT, GLOW, FAST) hinweg, in denen mehr als 1.000 Patienten untersucht worden sind, bekräftigen diese Erkenntnisse [5–9]. Somit ergibt sich für Zolbetuximab zur Behandlung eines seltenen Leidens eine sehr robuste Evidenzlage, die eine Quantifizierung des Zusatznutzens ermöglicht. **Aktualisierte meta-analytische Zusammenfassungen und Auswertungen zu Sicherheitsendpunkten basierend auf binärer Methodik** Basierend auf den Anmerkungen aus der Nutzenbewertung des G-BA zu Zolbetuximab vom 03.02.2025 [1] werden mit dieser Stellungnahme umfassende weitere Analysen vorgelegt, die einerseits den starken Überlebensvorteil sowie anderseits das insgesamt handhabbare	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Nebenwirkungsprofil einer Zusatztherapie mit Zolbetuximab weiter verdeutlichen. Die Analysen umfassen meta-analytische Zusammenfassungen der drei randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) SPOTLIGHT, GLOW und FAST (**Tabelle 1,** zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen) sowie nur der Phase-3-Studien SPOTLIGHT und GLOW (**Tabelle 2,** ergänzend dargestellt). Die neu eingereichten Analysen zu den Sicherheitsendpunkten basieren, wie seitens des G-BA gefordert, auf binärer Methodik.

Für vollständige Ergebnisse, einschließlich zu Endpunkten der Morbidität und Lebensqualität, wird auf die eingereichten Anhänge sowie auf das Dossier zur frühen Nutzenbewertung verwiesen [10,11]. Spezifische ergänzende Auswertungen und Anmerkungen zum Gesamtüberleben, der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, sowie zu Sicherheitsendpunkten sind in den korrespondierenden Abschnitten im spezifischen Teil dieser Stellungnahme dargestellt.

Tabelle 1. Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Meta-Analyse aus SPOTLIGHT + GLOW + FAST zum Gesamtüberleben, PFS und unerwünschten Ereignissen zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen

Endpunkt	Zol + CHT	(Plc) + CHT	Behandlungseffekt[1]	relative Differenz
Gesamtüberleben				

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ereigniszeitanalyse			0,737 [0,645; 0,843], p < 0,0001		
Medianes Überleben	16,4	13,1	+3,3 Monate		
Überlebensraten (%)[2]					
12 Monate	62,4 %	53,5 %	8,9 % [3,1 %; 14,7 %], p = 0,0025	+17 %	
24 Monate	33,8 %	22,7 %	11,1 % [5,7 %; 16,5 %], p < 0,0001	+49 %	
36 Monate	19,2 %	10,8 %	8,4 % [3,5 %; 13,3 %], p = 0,0007	+78 %	
48 Monate	14,8 %	9,0 %	5,8 % [0,7 %; 11,0 %], p = 0,0265	+64 %	
PFS (IRC)					
Ereigniszeitanalyse			0,677 [0,584; 0,785], p < 0,0001		
Sicherheit					
SUE	46,3 % [3]	46,1 % [3]	1,002 [0,889; 1,128], p = 0,9797		
Schwere UE	80,1 %	73,3 %	1,105 [1,040; 1,173], p = 0,0012		
Schwere UE ohne Übelkeit und Erbrechen	75,7 %	71,9 %	1,064 [0,996; 1,137], p = 0,0641		
SOC: Gastrointestinale Ereignisse	32,1 %	22,6 %	1,392 [1,145; 1,693], p = 0,0009		
PT: Übelkeit	12,1 %	4,8 %	2,153 [1,426; 3,250], p = 0,0003		
PT: Erbrechen	13,9 %	4,8 %	2,514 [1,682; 3,757], p < 0,0001		
Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE	36,9 %	31,2 %	RR: 1,173 [1,001; 1,374], p = 0,0489 HR: 1,202 [0,985; 1,466], p = 0,0698[4]		

[1] Ereigniszeitanalyse: Hazard Ratio; Überlebensraten: absolute Differenz; Sicherheit: Relatives Risiko. Angaben zu Effektschätzern jeweils samt zugehöriger 95 % Konfidenzintervalle und p-Werte. Medianes Überleben bzw. PFS in Monaten. Für weitere Details zur Methodik wird auf den Anhang „Ergänzende Analysen zur Stellungnahme_Zolbetuximab“ verwiesen [10].

[2] Patienten unter Risiko, jeweils 12, 24, 36, 48 Monate: Zol+CHT, 336, 157, 47, 13; (Plc)+CHT, 295, 106, 25, 6.

[3] Anteile (%) an Patienten mit mindestens einem Ereignis (alle Sicherheitsendpunkte)

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
[4] Ergebnisse zu Therapieabbrüchen aufgrund von UE sollten vor dem Hintergrund patientenindividueller Beobachtungszeiten und konkurrierender Risiken eingeordnet werden. Es werden daher zusätzlich Ergebnisse aus einer Ereigniszeitanalyse herangezogen. CHT: Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; IRC: Independent Review Committee; PFS: Progressionsfreies Überleben, Plc: Placebo; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; Zol: Zolbetuximab.	

Tabelle 2. Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Meta-Analyse aus SPOTLIGHT + GLOW zum Gesamtüberleben, PFS und unerwünschten Ereignissen (ergänzend dargestellt)

Endpunkt	Zol + CHT	Plc + CHT	Behandlungseffekt [1]	Relative Differenz
Gesamtüberleben				

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ereigniszeitanalyse			0,774 [0,672; 0,892], p = 0,0004		
Medianes Überleben	16,4	13,7	+2,7 Monate		
Überlebensraten (%) [2]					
12 Monate	62,3 %	55,9 %	6,5 % [0,4 %; 12,5 %], p = 0,0368	+11 %	
24 Monate	33,7 %	24,4 %	9,2 % [3,5 %; 15,0 %], p = 0,0016	+38 %	
36 Monate	19,6 %	10,8 %	8,8 % [3,5 %; 14,1 %], p = 0,0010	+81 %	
48 Monate	15,3 %	9,3 %	6,0 % [0,2 %; 11,8 %], p = 0,0436	+65 %	
PFS (IRC)					
Ereigniszeitanalyse			0,712 [0,610; 0,831], p < 0,0001		
Sicherheit					
SUE	48,0 % [3]	48,4 % [3]	0,997 [0,883; 1,126], p = 0,9605		
Schwere UE	80,7 %	74,8 %	1,099 [1,033; 1,170), p = 0,0028		
Schwere UE ohne Übelkeit und Erbrechen	76,7 %	74,0 %	1,058 [0,989; 1,132], p = 0,1024		
SOC: Gastrointestinale Ereignisse	33,2 %	22,4 %	1,466 [1,197; 1,796], p = 0,0002		
PT: Übelkeit	12,6 %	4,7 %	2,264 [1,470; 3,486], p = 0,0002		
PT: Erbrechen	14,3 %	4,9 %	2,547 [1,681; 3,859], p < 0,0001		
Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE	38,6 %	32,4 %	RR: 1,192 [1,014; 1,400], p = 0,0331 HR: 1,217 [0,992; 1,493], p = 0,0597[4]		

[1] Ereigniszeitanalyse: Hazard Ratio; Überlebensraten: absolute Differenz; Sicherheit: Relatives Risiko. Angaben zu Effektschätzern jeweils samt zugehöriger 95 % Konfidenzintervalle und p-Werte. Medianes Überleben bzw. PFS in Monaten. Für weitere Details zur Methodik wird auf den Anhang „Ergänzende Analysen zur Stellungnahme_Zolbetuximab“ verwiesen [10].
[2] Patienten unter Risiko, jeweils 12, 24, 36, 48 Monate: Zol+CHT, 303, 140, 39, 7; Plc+CHT, 278, 102, 21, 3.
[3] Anteile (%) an Patienten mit mindestens einem Ereignis (alle Sicherheitsendpunkte)

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
[4] Ergebnisse zu Therapieabbrüchen aufgrund von UE sollten vor dem Hintergrund patientenindividueller Beobachtungszeiten und konkurrierender Risiken eingeordnet werden. Es werden daher zusätzlich Ergebnisse aus einer Ereigniszeitanalyse herangezogen. CHT: Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; IRC: Independent Review Committee; Plc: Placebo; PFS: Progressionsfreies Überleben, PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; Zol: Zolbetuximab.	
Die Meta-Analysen der RCTs SPOTLIGHT, GLOW und FAST mit mehr als 1.000 Patienten zeigen eindrücklich: • Zolbetuximab reduziert das Sterberisiko statistisch signifikant um 26 % und führt zu einer deutlichen Steigerung der Überlebensraten. Nach 24 Monaten waren diese im Interventionsarm 49 % höher und ab Monat 36 mehr als 60 % höher als im Vergleichsarm. In der therapeutisch schwierigen palliativen Therapiesituation des fortgeschrittenen Magenkarzinoms und GEJ stellt dies eine große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar. • Eine statistisch signifikante deutliche Reduktion des Risikos der Progression oder des Todes um 32 %. Unter Zolbetuximab bleiben ferner Krankheitssymptome kontrolliert und der Gesundheitszustand erhalten. • Eine Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Kombination mit einem handhabbaren Nebenwirkungsprofil, womit ein maßgebliches Therapieziel in dieser schwierigen Indikation erreicht wird. Die auftretenden	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
unerwünschten Ereignisse sind im Anwendungsgebiet bereits bekannt und therapeutisch handhabbar, und waren im Studienverlauf überwiegend temporär. Übelkeit löste sich im Median nach 2-3 Tagen auf, Erbrechen löste sich im Median innerhalb des gleichen Tages wieder auf. Die Komplexität des Nebenwirkungsprofils wird durch die zusätzliche Gabe von Zolbetuximab nicht gesteigert. • Mit drei hochqualitativen klinischen Studien, die im Einklang mit internationalen Standards konzipiert, durchgeführt und ausgewertet wurden, basieren die Ergebnisse auf sehr umfassender Evidenz mit höchster Aussagesicherheit, insbesondere auch im Gesamtüberleben. Ergebnisse sind konsistent sowohl in den Einzelstudien als auch in weiteren meta-analytischen Zusammenfassungen, einschließlich der Meta-Analyse aus SPOTLIGHT + GLOW. In der Gesamtschau lässt sich eine nachhaltige und deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens durch Zolbetuximab feststellen. Die erzielten klinisch hochrelevanten Ergebnisse zum Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben überwiegen in dieser besonderen Therapiesituation den temporär erhöht auftretenden Raten an gastrointestinalen UE deutlich, weshalb basierend auf den durchgeführten Meta-Analysen jeweils ein **Beleg** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** vorliegt.	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der spezifische Teil dieser Stellungnahme enthält weitere Ausführungen zu folgenden Themen: 1. Basierend auf hochqualitativen Studien mit etablierter Methodik liegt ein niedriges Verzerrungspotential für das Gesamtüberleben vor. 2. Die Studie FAST ist im Nutzenbewertungsverfahren heranzuziehen. 3. Zusätzliche Analysen für das Gesamtüberleben bestätigen den beträchtlichen Zusatznutzen durch Zolbetuximab. 4. Durch Zolbetuximab bleibt der Gesundheitszustand und die Lebensqualität erhalten. 5. Zusätzliche Analysen bestätigen die Handhabbarkeit des Nebenwirkungsprofils von Zolbetuximab. 6. Der herangezogene Anteil an CLDN18.2-Positivität ist in der Größenordnung als plausibel zu betrachten.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 30, Fußnote 1) zur Tabelle 8	**1) Basierend auf hochqualitativen Studien mit etablierter Methodik liegt ein niedriges Verzerrungspotential für das Gesamtüberleben vor** Für die Studien SPOTLIGHT und GLOW merkt der G-BA an, dass beim Gesamtüberleben ein hoher Anteil an Zensierungen vor dem Datenschnitt erfolgte. Zudem sei der Unterschied zwischen den Armen > 5 %. Es sei unklar, ob bei diesen Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnitts keine Abschlussuntersuchung stattfand oder ob sie „Lost to Follow-up“ waren. Das Verzerrungspotential sei deshalb als ‚hoch‘ einzustufen [1]. <u>Position von Astellas:</u> Bei SPOTLIGHT und GLOW handelt es sich um doppel-blinde, kontrollierte, randomisierte Studien, die im Einklang mit den höchsten Qualitätsstandards konzipiert, durchgeführt und ausgewertet wurden [5–8]. Die Erhebung und Analysen erfolgten nach international etablierter und anerkannter Methodik. Die Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben einschließlich der Nachverfolgungsintervalle sowie die Vorgehensweise, Patienten zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts zu zensieren, ist	<u>Aussagekraft der Nachweise</u> Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der doppelblinden, Placebo kontrollierten Phase-III-Studien GLOW und SPOTLIGHT sowie der Meta-Analyse dieser beiden Studien. Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene sowie für die Endpunkte Gesamtüberleben und Nebenwirkungen als niedrig eingeschätzt. Es liegen keine bewertbaren Daten zur Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Vor dem Hintergrund, dass Aussagen zur Lebensqualität insbesondere in der fortgeschrittenen palliativen Situation ein hoher Stellenwert beigemessen wird, ergibt sich eine Unsicherheit hinsichtlich der Aussagekraft der Nachweise. Insgesamt leitet der G-BA hinsichtlich der Aussagekraft der Nachweise einen Hinweis für den festgestellten Zusatznutzen ab.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	konsistent zu anderen Studien in vergleichbaren Anwendungsgebieten, die allesamt mit einem niedrigen Verzerrungspotential bewertet wurden (**End-of-Text Tabelle 11**) [12–16]. Die Anteile an Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts "Lost to Follow-up" waren, sind sehr gering (~1 %), zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (**Tabelle 3**), und auf einem ähnlich niedrigen Niveau wie in anderen Studien in vergleichbaren Anwendungsgebieten [12–16]. Zensierungen vor dem Datenschnitt sind auf die zu vergleichbaren Studien konsistente und etablierte Vorgehensweise zurückzuführen. Im Kollektiv der Patienten ohne Todesereignis und ohne gemäß Dispositionsstatus dokumentierte Beendigung der Überlebensnachverfolgung (z. B. aufgrund von „Lost to Follow-up") lag nur ein einzelner zensierter Patient außerhalb des etablierten Nachverfolgungsintervalls zum Langzeitüberleben von 12 Wochen, der Großteil wurde < 4 Wochen vor Datenschnitt zensiert (**Tabelle 3**). Abschließend sind, bezogen auf alle Patienten unter Risiko, unter Intervention höhere Anteile an Zensierungen erfolgt, da im Interventionsarm weniger Patienten als im Vergleichsarm im Beobachtungszeitraum verstorben sind. Es wurden folglich anteilig mehr Patienten im Interventionsarm zensiert, da anteilig mehr Patienten mit zuletzt bekanntem Status „am Leben" in die Analyse eingingen. Ein sachgerechter Vergleich der Anteile zensierter	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patienten vor dem Datenschnitt ist folglich nur auf Grundlage aller zensierter Patienten möglich. Bei sachgerechter Betrachtung ergeben sich keine differenziellen Unterschiede zwischen Intervention und Vergleichsarm (**Tabelle 4**). Insgesamt führt dies zu einer hohen Aussagesicherheit des Endpunkts. **Vorgeschlagene Änderung:** Die Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben in den Studien SPOTLIGHT und GLOW erfolgte konsistent zu anderen Studien in vergleichbaren Anwendungsgebieten. Konsistent zu früheren Nutzenbewertungsverfahren ergibt sich ein niedriges Verzerrungspotential und eine hohe Aussagesicherheit für den Endpunkt Gesamtüberleben.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Tabelle 3. Übersicht zu Zensierungsstatus und -zeitpunkt für den Endpunkt Gesamtüberleben, Meta-Analyse aus SPOTLIGHT + GLOW, jeweils finaler Datenschnitt

		Zol+CHT (N=537)		Plc +CHT (N=535)		Total (N=1.072)	
		n	Anteil (%)	n	Anteil (%)	n	Anteil (%)
	Anzahl an Todesfällen	377	70,2%	424	79,3%	801	74,7%
	Anzahl an zensierten Patienten	160	29,8%	111	20,7%	271	25,3%
1.	Zensiert zum Datenschnitt	20	3,7%	15	2,8%	35	3,3%
2.	Letzter Kontakt vor Datenschnitt	140	26,1%	96	17,9%	236	22,0%
2.a	Nicht in Überlebensnachverfolgung[1]	59	11,0%	39	7,3%	98	9,1%
2.a.i	lost to follow-up	5	0,9%	5	0,9%	10	0,9%
2.a.ii	Einverständnis zurückgezogen	50	9,3%	34	6,4%	84	7,8%
2.a.iii	anderer Grund	4	0,7%	0	0,0%	4	0,4%
2.b	In Überlebensnachverfolgung[1]	81	15,1%	57	10,7%	138	12,9%
	Zensierungszeitpunkt relativ zum Datenschnitt[2]						
2.b.i	< 4 Wochen	57	70,4%	37	64,9%	94	68,1%
2.b.ii	4-8 Wochen	23	28,4%	18	31,6%	41	29,7%
2.b.iii	9-12 Wochen	1	1,2%	1	1,8%	2	1,4%
2.b.iv	> 12 Wochen	0	0,0%	1	1,8%	1	0,7%

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

[1]Überlebensstatus gemäß Analyse zum Gesamtüberleben maßgeblich. Verstorbene Patienten mit lost to follow-up, Einverständnis zurückzugezogen, oder anderer Grund gemäß Angaben zur Disposition werden als Todesfälle gewertet und sind nicht in Kollektiv der zensierten Patienten enthalten.
[2]Prozentwerte beziehen sich abweichend auf die Gesamtanzahl der Patienten in der Überlebensnachverfolgung (2b)

CHT: Chemotherapie; Plc: Placebo; Zol: Zolbetuximab

Tabelle 4. Anteile an zensierten Patienten für den Endpunkt Gesamtüberleben, Meta-Analyse aus SPOTLIGHT + GLOW, jeweils finaler Datenschnitt

SPOTLIGHT+	**Zolbetuximab + CHT**			**Placebo + CHT**		
GLOW	**n**	**Anteil (%) [1]**	**Anteil (%) [2]**	**n**	**Anteil (%) [1]**	**Anteil (%) [2]**
unter Risiko (Baseline)	537			535		
verstorben	377	70,2 %	-	424	79,3 %	-
zensiert	160	29,8 %	100 %	111	20,7 %	100 %
vor DCO	140	26,1 %	87,5 %	96	17,9 %	86,5 %
zum DCO	20	3,7 %	12,5 %	15	2,8 %	13,5 %

[1]Anteil an allen Patienten unter Risiko
[2]Anteil an allen zensierten Patienten

CHT: Chemotherapie; DCO: Data cut-off (Datenschnitt)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 8, Absatz 2 und 3	**2) Die Studie FAST ist im Nutzenbewertungsverfahren heranzuziehen** Der G-BA führt aus, dass die im Dossier dargestellte Studie FAST für die Nutzenbewertung nicht herangezogen wird, da unklar sei, ob die Population dem Anwendungsgebiet entspricht. Bei 88 % der mITT-Population fehlten Angaben zum HER2-Status. Patienten mit einem unbekannten HER2-Status wären nicht ausgeschlossen worden. Ein positiver HER2-Status könne bei bis zu 23 % mit Magenkarzinomen und bei bis zu 33 % der Tumoren des gastroösophagealen Übergangs vorliegen. Entsprechend könne nicht davon ausgegangen werden, dass der Anteil der HER2-negativen Patienten in der Studie FAST bei mindestens 80 % liegt [1]. <u>Position von Astellas:</u> Die randomisierte, kontrollierte Phase-2-Studie FAST wurde unter Einhaltung der höchsten Qualitätsstandards für klinische Studien durchgeführt, einschließlich etablierter Prinzipien zur Selektion der Studienpopulation [9,17–21]. Der Studienleiter an jedem Zentrum war ein approbierter Arzt mit Erfahrung im therapeutischen Bereich der Onkologie, und alle Studienleiter bestätigten durch die Studienteilnahme ihre Compliance mit den oben genannten Regularien [22]. Die Konformität nach ICH-GCP wurde in insgesamt 17 Audits überprüft und bestätigt [22]. Im Sinne der Kriterien der ICH	*Studie FAST* Bei der Studie FAST handelt es sich um eine offene, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Zolbetuximab in Kombination mit Epirubicin, Oxaliplatin und Capecitabin (EOX) gegenüber Placebo in Kombination mit EOX. Die Studie wird für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da unklar ist, ob die Population dem Anwendungsgebiet entspricht. Zolbetuximab ist für Patientinnen und Patienten mit HER2-negativen Adenokarzinomen des Magens und des GEJ zugelassen, deren Tumore CLDN-18.2-positiv sind. Da die Studienpopulation bei der Studie FAST umfassender als das Anwendungsgebiet war, bildete der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die modifizierte ITT-Population (mITT) mit Kriterien analog zum Anwendungsgebiet ab. Ausgeschlossen wurden u.a. Patientinnen und Patienten mit positivem HER2-Status; Patientinnen und Patienten mit einem unbekannten HER2-Status wurden nicht ausgeschlossen. Bei insgesamt 88 % der mITT-Population der Studie FAST fehlten Angaben zum HER2-Status. Im Rahmen der Nutzenbewertung hat der G-BA unter Heranziehung epidemiologischer Daten zur Verteilung des HER2-Status eine Abschätzung des Anteils der

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	E3 [19] definieren Einschlusskriterien Eigenschaften der Zielpopulation (bspw. CLDN18.2-Positivität, Kriterium 3) wohingegen Ausschlusskriterien insbesondere auf den Schutz der Studienpopulation abzielen (bspw. vorherige allergische Reaktion, Kriterium 1) [19,23]. Wesentliches Einschlusskriterium der Studie FAST waren Patienten mit positivem CLDN18.2-Status. CLDN18.2 wurde zu Screening erfasst, zu Baseline war keine weitere Erhebung vorgesehen [24]. HER2-Negativität war ein weiteres explizites Einschlusskriterium (ein HER2-positiver Status war nur erlaubt, wenn Patienten nicht für Trastuzumab infrage kamen). Dies weicht von der kürzlich durch den G-BA bewerteten Studie CA 209-649 zu Nivolumab ab, in welcher Patienten mit unbekanntem HER2-Status explizit eingeschlossen werden durften [12]. Der G-BA geht davon aus, dass ein positiver HER2-Status bei bis zu 23 % der Patienten beim Adenokarzinom des Magens und bei bis zu 33 % der Patienten mit Tumoren des GEJ vorliegen kann. Dies berücksichtigt jedoch nicht das Einschlusskriterium der Studie FAST, welches bei allen Patienten einen positiven CLDN18.2-Status erfordert. Angaben aus der Literatur ist zu entnehmen, dass der Anteil an CLDN18.2-positiven, HER2-negativen Patienten bei Patienten mit Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei 85,1 % liegt [25,26] (folglich gibt	Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs vorgenommen. Im Ergebnis wurde festgestellt, dass ein positiver HER2-Status nicht so selten ist, dass sicher davon ausgegangen werden kann, dass der Anteil an HER2-negativen Personen in der Studie FAST bei mindestens 80 % liegt. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer weitere Angaben zum Anteil an HER2-positiven Patientinnen und Patienten in anderen Studien nachgereicht. Diese waren jedoch nicht systematisch recherchiert. Relevante Informationen zu den Patientinnen und Patienten der FAST-Studie, die einen unbekannten HER2-Status aufwiesen, wurden nicht nachgereicht. Es kann daher weiterhin nicht sicher davon ausgegangen werden, dass der Anteil an HER2-negativen Personen in der Studie FAST bei mindestens 80 % liegt.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	es 14,9 % CLDN18.2-positive Patienten, die auch HER2-positiv sind; vgl. **Tabelle 5**). Der Anteil an Patienten mit einem Karzinom des GEJ in diesen beiden Quellen ist in der Größenordnung vergleichbar (13,3–20 %) mit dem Anteil an GEJ-Patienten in der Studie FAST (14,3 %) [25,26]. **Tabelle 5. Abschätzung des Anteils HER2-positiver Patienten basierend auf den Angaben aus der Literatur** **Anteil HER2-Positiv** **Quelle** / **n/N** / **% (95% KI)** [1] Kubota 2023 [25] 15/98 15,3% (8,2%; 22,3%) Pellino 2021 [26] 17/117 14,4% (8,1%; 20,9%) Gesamt [2] 32/215 14,9% (10,1%; 19,6%) [1] eigene Berechnung [2] Kubota 2023 und Pellino 2021 kombiniert (eigene Berechnung). Abweichungen zwischen gewichteter und ungewichteter Ermittlung sind marginal und ergeben sich ab der zweiten Nachkommastelle. Bei HER2-positiven Patienten mit Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs soll gemäß der relevanten Leitlinien eine zusätzliche Therapie mit Trastuzumab durchgeführt werden [27–29]. Die große Mehrheit der Patienten (ca. 77 %) erhält eine entsprechende Trastuzumab Therapie [30].	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Somit ergibt sich folgende Annäherung basierend auf Angaben aus der Literatur: 1) FAST ist eine RCT, die in qualifizierten Studienzentren konform mit ICH-GCP durchgeführt wurde. 2) Der plausible Anteil an CLDN18.2-positiven Patienten, die auch HER2 exprimieren, liegt bei 14,9 %. 3) In der Studie FAST war HER2-Negativität ein wesentliches und hartes Einschlusskriterium; nur HER2-positive Patienten, die nicht für Trastuzumab in Frage kamen, wurden in die Studie rekrutiert. 4) Trastuzumab stellt die Standardtherapie bei HER2-Positivität dar. Nur ca. 23 % der HER2-positiven Patienten erhalten keine Therapie mit Trastuzumab. Damit erhalten von den ca. 15 % CLDN18.2-positiven und HER2-positive Patienten, nur ca. 23 % keine Behandlung mit Trastuzumab, entsprechend einem Gesamtanteil von ca. 3,4 % (15 % x 23 %). Unter Berücksichtigung des geringfügigen Anteils von 3,4 % sind bei der überwiegenden Mehrheit (> 80 %) der Studienpopulation die Kriterien des Anwendungsgebietes erfüllt [31]. Die **Tabelle 6** und **Tabelle 7** stellen alternative konservative quantitative Annäherungen zur Anzahl der HER2-negativen	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patienten, basierend auf den Zentren mit nachweislicher HER2-Testung in der Studie FAST, dar: Trastuzumab war zum Zeitpunkt der Studiendurchführung in allen Ländern mit Studienzentren zugelassen und in maßgeblichen Leitlinien empfohlen [27–29,32,33]. Insgesamt wurden 30 dokumentiert HER2-negative und 7 dokumentiert HER2-positive Patienten der gesamten Studienpopulation in insgesamt 20 Studienzentren eingeschlossen. Insbesondere in diesen Zentren ist deshalb von einer regelhaften Testung auszugehen. Unter der konservativen Annahme, dass eine Testung der Patienten mit unbekanntem HER2-Status nur in den Zentren erfolgte, für die laut CSR dokumentiert Testungen durchgeführt wurden, und das restliche Studienkollektiv bzgl. des HER2-Status unselektiert wäre, ergeben sich folgende Anteilswerte HER2-negativer Patienten: Quantitative Annäherung 1 – Ausgangsbasis ist die plausible Annahme, dass 14,9 % der CLDN18.2-positiven Patienten auch HER2-positiv sind: Berechnet man den kombinierten Anteil der ausgewiesen HER2-negativen Patienten und der erwarteten Anteile in Zentren mit bzw. ohne dokumentierte HER2-Testung, ((13+32+59) / 114) * 100 %, so ergibt sich ein Anteil von 91,0 % an Patienten, die in der Studie FAST als HER2-negativ einzuschätzen sind (**Tabelle 6**).	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Quantitative Annäherung 2 – Ausgangsbasis ist die zusätzliche konservative Annahme der seitens des G-BA genannten und nicht spezifisch auf das CLDN18.2-positiv zutreffende Kollektiv, dass 24,6 % der CLDN18.2-positiven Patienten auch HER2-positiv sind (Magenkarzinom: 23,0 %; Übergang: 33,0 %): Berechnet man für das 2. Szenario analog den kombinierten Anteil der ausgewiesenen HER2-negativen Patienten und der erwarteten Anteile in Zentren mit bzw. ohne dokumentierte HER2-Testung, ((13+32+59) / 114) * 100 %, ergibt sich ein Anteil von 85,1 % an Patienten, die in der Studie FAST als HER2-negativ einzuschätzen sind (**Tabelle 7**). In beiden quantitativen Annäherungen liegt der Anteil der HER2-positiven Patienten im Studienkollektiv deutlich unter 20 %, sodass für die Mehrheit des Patientenkollektives (> 80 %) die Kriterien des Anwendungsgebietes erfüllt sind [31]. Dabei ist zu beachten, dass der im Einschlusskriterium verankerte Einschluss von HER2-negativen Patienten und die nur bei ca. 23 % der HER2-positiven Patienten nicht durchgeführte Trastuzumab Therapie bei diesen beiden quantitativen Abschätzungen nicht berücksichtigt wurde. **Vorgeschlagene Änderung:**	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In der Gesamtschau liegt mit der randomisierten kontrollierten Studie FAST hochqualitative Evidenz vor, die die Grundlage für die Entwicklung der pivotalen Phase-3-Studien im Anwendungsgebiet bildete. Untersucht wurden CLDN18.2-positive Patienten mit HER2-negativem Status (HER2-Positivität war nur erlaubt, wenn Trastuzumab nicht infrage kam). Selbst unter konservativen Annahmen ist für einen Großteil (> 80 %) der Patienten, die mit unbekanntem HER2-Status ausgewiesen werden, von HER2-Negativität auszugehen. Die Studie ist insgesamt für die Nutzenbewertung geeignet und heranzuziehen.	

Tabelle 6. Quantitative Annäherung 1: Erwartete Anteile an HER2-negativen Patienten, CLDN18.2 selektiertes Kollektiv, Zentren mit nachweislicher HER2-Testung, Einschlusskriterium der HER2-Negativität nicht berücksichtigt, Studie FAST, mITT-Population

		Erwartetet Anteile			
		HER2-negative		HER2-positiv	
Ausgewiesener HER2-Status	**Total**	**%**	**n**	**%**	**n**
Negativ	13	100%	13	0%	0
als nicht bestimmt oder unbekannt ausgewiesen	101				
davon:					
in Zentren mit nachweislicher HER2-Testung [1]	32	100%	32	0%	0

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

in Zentren ohne nachweisliche HER2-Testung [2]	69	85,1% [3]	59	14,9% [3]	10
Kombiniert [4]	114	91,0% [4]	104	9,0%	10

[1] Zentren, in denen Patienten mit ausgewiesener HER2-negativen oder HER2-positivem Status in die Gesamtstudienpopulation dokumentiert wurden. In der mITT setzt sich n=32 zusammen aus 27 Patienten mit Magenkarzinomen und 5 Patienten mit Karzinomen des gastroösophagalen Übergangs.
[2] Zentren, in denen keine Patienten mit ausgewiesener HER2-negativen oder HER2-positivem Status in die Gesamtstudienpopulation dokumentiert wurden. In der mITT setzt sich n=69 zusammen aus 61 Patienten mit Magenkarzinomen und 8 Patienten mit Karzinomen des gastroösophagalen Übergangs.
[3] Anteile unter Annahme 14,9% HER2-positiver Tumore in einem CLDN18.2 selektierten Kollektiv an Patienten mit Magentumoren oder Tumoren des gastroösophagalen Übergangs. Eigene Berechnung basierend auf Referenzen [25,26].
[4] kombinierter Anteil der ausgewiesen negativen Patienten und der erwarteten Anteile in Zentren mit bzw. ohne dokumentierte HER2-Testung ((13+32+59) / 114) * 100 %

mITT-Population: Relevante Teilpopulation gemäß Dossier [11]. Patienten mit Ösophaguskarzinom und HER2-positiven Tumoren wurden ausgeschlossen. Zudem wurde das Analyseset auf Patienten mit CLDN18.2 Expression ≥ 70 % eingeschränkt.

Tabelle 7. Quantitative Annäherung 2: Erwartete Anteile unter konservativen Annahmen an HER2-negativen Patienten, unselektiertes Kollektiv (G-BA Annahmen), Zentren mit nachweislicher HER2-Testung, Studie FAST, mITT-Population, Einschlusskriterium der HER2-Negativität nicht berücksichtigt

		Erwartetet Anteile			
		HER2-negative		HER2-positiv	
Ausgewiesener HER2-Status	**Total**	**%**	**n**	**%**	**n**
Negativ	13	100%	13	0%	0
als nicht bestimmt oder unbekannt ausgewiesen	101				
davon:					
in Zentren mit nachweislicher HER2-Testung [1]	32	100%	32	0%	0
in Zentren ohne nachweisliche HER2-Testung [2]	69	75,4% [3]	52	24,6% [3]	17
Kombiniert [4]	114	85,1% [4]	97	14,9%	17

[1] Zentren, in denen Patienten mit ausgewiesener HER2-negativen oder HER2-positivem Status in die Gesamtstudienpopulation dokumentiert wurden. In der mITT setzt sich n=32 zusammen aus 27 Patienten mit Magenkarzinomen und 5 Patienten mit Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs.
[2] Zentren, in denen keine Patienten mit ausgewiesener HER2-negativen oder HER2-positivem Status in die Gesamtstudienpopulation dokumentiert wurden. In der mITT setzt sich n=69 zusammen aus 61 Patienten mit Magenkarzinomen und 8 Patienten mit Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs.
[3] kombinierter Anteil unter Annahme 23 % HER2-positiver Magenkarzinome und 33 % HER2-positiver Karzinome des gastroösophagealen Übergangs gemäß G-BA Bericht zu Zolbetuximab [1].
[4] kombinierter Anteil der ausgewiesen negativen Patienten und der erwarteten Anteile in Zentren mit bzw. ohne dokumentierter HER2-Testung ((13+32+52) / 114) * 100 %

mITT-Population: Relevante Teilpopulation gemäß Dossier [11]. Patienten mit Ösophaguskarzinom und HER2-positiven Tumoren wurden ausgeschlossen. Zudem wurde das Analyseset auf Patienten mit CLDN18.2 Expression ≥ 70 % eingeschränkt.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-	**3) Zusätzliche Analysen für das Gesamtüberleben bestätigen den beträchtlichen Zusatznutzens durch Zolbetuximab** <u>Ergänzende Ausführungen von Astellas zum Gesamtüberleben:</u> In den klinischen Studien zu Zolbetuximab wurden erhöhte Raten der bereits im Anwendungsgebiet bekannten Nebenwirkungen Übelkeit und Erbrechen beobachtet (siehe auch nachfolgender Abschnitt 5), die aufgrund von damit teilweise assoziierten Dosisunterbrechungen oder dem Abbruch der Therapie auch die Wirksamkeit von Zolbetuximab beeinträchtigen können. In Sensitivitätsanalysen zu den Studien SPOTLIGHT und GLOW wurde untersucht, welcher Effekt im Gesamtüberleben erwartbar wäre, wenn Dosisunterbrechungen bzw. Therapieabbrüche aufgrund von Übelkeit und Erbrechen minimiert würden. Dazu wurden Patienten, die aufgrund von Übelkeit oder Erbrechen weniger als 75 % bzw. 80 % der bis zu diesem Zeitpunkt geplanten Zolbetuximab-Dosis erhalten haben, sowie Patienten, die aufgrund von Übelkeit oder Erbrechen die Therapie mit Zolbetuximab innerhalb von 63 bzw. 180 Tagen abgebrochen haben, in den Analysen zensiert. Die Ergebnisse bestätigen die Robustheit des beträchtlichen Vorteils im Gesamtüberleben durch eine Therapie mit Zolbetuximab (**Tabelle 8**), mit einer Reduktion des Sterberisikos von 31 – 32 % sowie einem medianen Überlebensvorteil von 4,2 – 4,6 Monaten.	<u>Mortalität</u> Das Gesamtüberleben ist in den Studie GLOW und SPOTLIGHT operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache oder Studienende. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in den Studien GLOW und SPOTLIGHT sowie der Meta-Analyse dieser beiden Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine relevante, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung bewertet.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Tabelle 8. Übersicht der Sensitivitätsanalysen zum Gesamtüberleben, erwartbare Effekte bei Minimierung von Dosisunterbrechungen und Therapieabbrüchen aufgrund von Übelkeit und Erbrechen, Meta-Analyse aus SPOTLIGHT + GLOW

	Zol+CHT (N=537)		Plc+CHT (N=535)		Zol+CHT vs. CHT
Analysen	**Ereignisse n (%)**	**Median**	**Ereignisse n (%)**	**Median**	**HR [95%-KI]**
Hauptanalyse	377 (70,2 %)	16,4	424 (79,3 %)	13,7	0,774 [0,672; 0,892] AD: + 2,7 Monate
Sensitivitätsanalysen [1]					
<75% REI, 63 Tage	336 (62,6 %)	17,9	421 (78,7 %)	13,7	0,693 [0,599, 0,801] AD: + 4,2 Monate
<80% REI, 63 Tage	330 (61,5 %)	18,4	419 (78,3 %)	13,7	0,683 [0,591, 0,791] AD: + 4,7 Monate
<75% REI, 180 Tage	333 (62,0 %)	18,2	420 (78,5 %)	13,7	0,688 [0,595, 0,796] AD: + 4,5 Monate
<80% REI, 180 Tage	328 (61,1 %)	18,4	418 (78,1 %)	13,8	0,680 [0,588, 0,787] AD: + 4,6 Monate

[1] Für jede Visite wird ermittelt, zu welchem Anteil die bis zur Visite tatsächlich erhaltende kumulative Dosis der geplanten kumulativen Dosis entspricht (Relativer Expositionsindex). Patienten, die aufgrund eines Ereignisses zu Übelkeit oder Erbrechen < 75 % bzw. < 80 % der geplanten kumulativen Dosis erhalten haben, sowie Patienten, die aufgrund eines Ereignisses zu Übelkeit oder Erbrechen innerhalb von 63 bzw. 180 Tagen die Studienmedikation abgesetzt haben, werden in den Analysen zensiert.

AD: Absolute Differenz; CHT: Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Plc: Placebo; REI: Relativer Expositionsindex; Zol: Zolbetuximab

a.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 39, Absatz 1	**4) Durch Zolbetuximab bleibt der Gesundheitszustand und die Lebensqualität erhalten** Der G-BA führt aus, dass die im Dossier zu patientenberichteten Endpunkten vorgelegten Ergebnisse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung aufgrund geringer Rücklaufquoten nicht akzeptiert werden. Es seien Daten zum Behandlungsende erforderlich, da zum Behandlungsende ein verschlechterter Gesundheitszustand wahrscheinlicher wird bzw. ein verschlechterter Gesundheitszustand zu einem Behandlungsende führen kann [1]. <u>Position von Astellas:</u> Ereigniszeitanalysen der Zeit bis zur ersten Verschlechterung sind im Rahmen der frühen Nutzenbewertung eine etablierte Methodik zur Auswertung der patientenberichteten Endpunkte. Das umfasst und betrifft insbesondere therapeutisch schwierige Indikationen wie das Magenkarzinom [12–16]. Relativ zur gesamten Studienpopulation geringere Anteile an erwarteten Fragebögen im Studienverlauf sind auf inkrementell steigende Anteile an Patienten mit Therapie- und Studienabbrüche durch Progressions- oder Todesereignisse zurückzuführen und im vorliegenden Anwendungsgebiet erwartbar, analog zu anderen therapeutisch schwierigen Indikationen [12–16]. Bezogen auf die erwarteten Fragebögen (d. h. basierend auf zu jeder Visite in der	*Symptomatik* Die Symptomatik wurde mittels der Instrumente EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OG25 und EQ-5D-5L-VAS erhoben. Zudem wurde die Schmerzintensität mittels einer numerischen Bewertungsskala (NRS) erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier jeweils Ereigniszeitanalysen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung vor. Die Ergebnisse werden aufgrund geringer Rücklaufquoten zum Behandlungsende (< 70 %) und in der Nachbeobachtungsphase (30- und 90-Tage-Follow-up) nicht dargestellt. Insbesondere weil zum Behandlungsende ein verschlechterter Gesundheitszustand wahrscheinlicher wird bzw. ein verschlechterter Gesundheitszustand zu einem Behandlungsende führen kann, sind diese Daten zum Behandlungsende erforderlich, um die Auswirkungen/Effekte der Intervention und Kontrolle auf die Symptome vollständig abzubilden bzw. die Ergebnisse adäquat interpretieren/vergleichen zu können. Darüber hinaus liegen keine Angaben zu Zensierungsgründen vor. <u>Lebensqualität</u> *EORTC QLQ-C30*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studie verbliebenen Patienten) liegen überwiegend hohe Rücklaufquoten > 80 % vor [11]. In der Gesamtschau der bereits mit dem Dossier vorgelegten Ergebnisse ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die bereits mit dem Dossier eingereichten Verlaufskurven (beispielhaft: **Abbildung 1, Abbildung 2, Abbildung 3, Abbildung 4**) verdeutlichen, dass sowohl der Gesundheitszustand als auch die Lebensqualität durch eine Therapie mit Zolbetuximab erhalten bleiben. **Vorgeschlagene Änderung:** Es liegen umfangreiche Daten zur Bewertung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Insgesamt bleibt der Gesundheitszustand sowie die Lebensqualität durch eine Therapie mit Zolbetuximab erhalten.	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des Instruments EORTC QLQ-C30 erhoben Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Ereigniszeitanalysen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung vor. Die Ergebnisse werden aufgrund geringer Rücklaufquoten zu Behandlungsende (< 70 %) und in der Nachbeobachtungsphase (30- und 90-Tage-Follow-up) nicht dargestellt. Darüber hinaus liegen keine Angaben zu Zensierungsgründen vor (detaillierte Darstellung im Abschnitt zur Symptomatik).

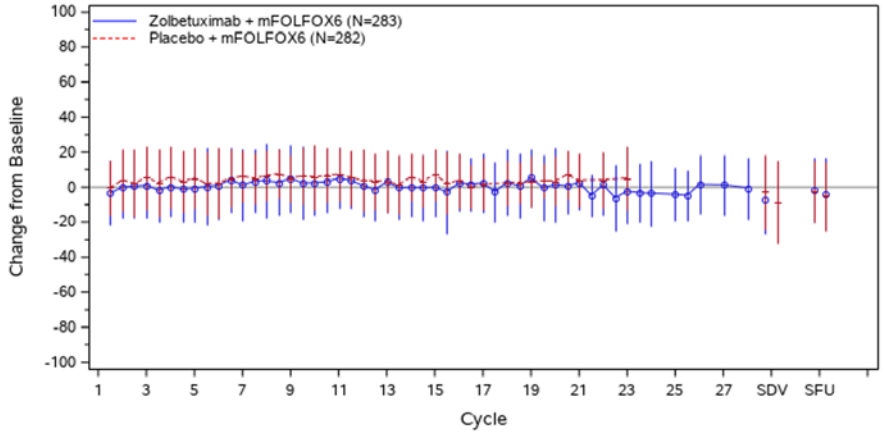


Abbildung 1. Verlauf für den Endpunkt "EQ-5D VAS" (finaler Datenschnitt vom 08.09.2023) - Studie SPOTLIGHT (ITT-Population)

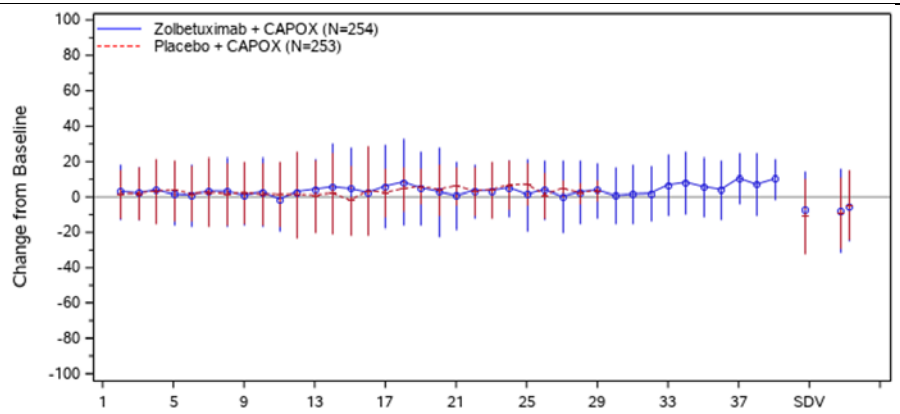


Abbildung 2. Verlauf für den Endpunkt "EQ-5D VAS" (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) - Studie GLOW (ITT-Population)

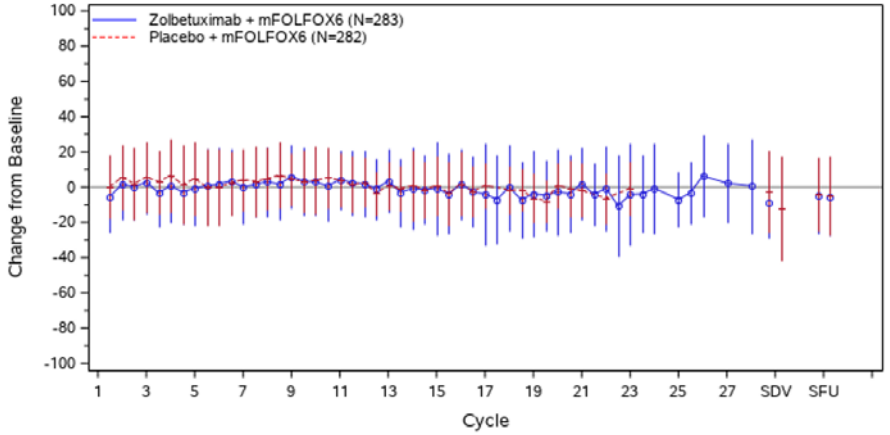
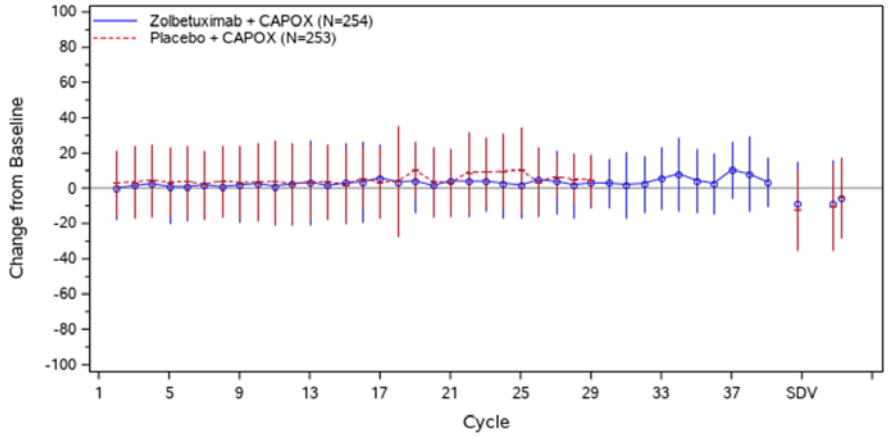


Abbildung 3. Verlauf für den Endpunkt "EORTC-C30 Globaler Gesundheitszustand" (finaler Datenschnitt vom 08.09.2023) - Studie SPOTLIGHT (ITT-Population)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 **Abbildung 4. Verlauf für den Endpunkt "EORTC-C30 Globaler Gesundheitszustand" (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) - Studie GLOW (ITT-Population)** **b.**	
	5) Zusätzliche Analysen bestätigen die Handhabbarkeit des Nebenwirkungsprofils von Zolbetuximab <u>Ergänzende Ausführungen von Astellas zum Nebenwirkungsprofil:</u> Wie bereits im Dossier zur frühen Nutzenbewertung ausgeführt, äußert sich das Nebenwirkungsprofil von Zolbetuximab in einem erhöhten Auftreten von Übelkeit und Erbrechen insbesondere zu Beginn der Behandlung [11]. Im Rahmen dieser Stellungnahme wurden weitere umfassende Auswertungen eingereicht,	<u>Nebenwirkungen</u> *Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt* In den Studien GLOW und SPOTLIGHT traten in beiden Studienarmen bei nahezu allen Patientinnen UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt. *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	einschließlich aktualisierter meta-analytischer Zusammenfassungen sowie Auswertungen der Sicherheitsendpunkte auf binärer Methodik, wie seitens des G-BA gefordert. In der Gesamtschau bestätigen die aktualisierten Analysen die Befunde zum Nebenwirkungsprofil aus dem Dossier. Die Mehrheit der aufgetretenen Nebenwirkungen spiegelt das bereits bekannte Nebenwirkungsprofil der eingesetzten Chemotherapien wider. Durch die zusätzliche Gabe von Zolbetuximab kommt es zum Teil zu erhöhten Raten dieser Nebenwirkungen, jedoch wird die Komplexität des Nebenwirkungsprofils nicht zusätzlich gesteigert. Die beobachteten Nebenwirkungen sind hauptsächlich im gastrointestinalen Bereich lokalisiert und die beobachteten Ergebnisse der Gesamt UE, insbesondere der schweren UE, sind den Ereignissen Übelkeit und Erbrechen zu attribuieren. Übelkeit war mit einer medianen Dauer von 2-3 Tagen ein temporäres UE (**Tabelle 9, Tabelle 10**). Episoden von Erbrechen lösten sich im Median innerhalb des gleichen Tages wieder auf [34,35]. Darüber hinaus traten diese UE vor allem im ersten Behandlungszyklus auf, in folgenden Zyklen nahm die Inzidenz ab (**Abbildung 5, Abbildung 6, Abbildung 7, Abbildung 8**). Übelkeit und Erbrechen sind im Anwendungsgebiet bekannte und handhabbare Nebenwirkungen, die sich mit antiemetischer Prophylaxe mildern oder verhindern lassen können [34].	Für den Endpunkt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)* Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich in der Studie SPOTLIGHT sowie in der Meta-Analyse der Studien GLOW und SPOTLIGHT ein statistisch signifikanter Unterschied zu Nachteil von Zolbetuximab in Kombination mit mFOLFOX6 bzw. Chemotherapie. *Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen* Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Meta-Analyse der Studien GLOW und SPOTLIGHT ein statistisch signifikanter Unterschied zu Nachteil von Zolbetuximab in Kombination mit Chemotherapie. *Spezifische UE* Im Detail zeigen sich bei den schweren UEs (mit einer Inzidenz ≥ 5 % oder ≥ 10 Personen in mind. einem Studienarm) im Interventionsarm statistisch signifikante Nachteile bei „Neutropenie, PT“ (Studie GLOW), „Appetit vermindert, PT“ (Studie GLOW und Meta-Analyse), „Hypoalbuminämie, PT“ (Studie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	c. Im Einklang dazu schlussfolgert auch die europäische Zulassungsbehörde, dass die betreffenden Ereignisse früh auftreten und akzeptabel im Kontext der Schwere der Erkrankung sind [35]. Der Risk Management Plan enthält weder Sicherheitsbedenken noch spezifische Pharmakovigilanzauflagen zum Einsatz von Zolbetuximab [35]. **Fazit:** Übelkeit und Erbrechen sind im Anwendungsgebiet bekannte und handhabbare Nebenwirkungen, die durch entsprechende Empfehlungen wie die Intensivierung der antiemetischen Therapie, Anpassung der Infusionsgeschwindigkeit und Infusionsunterbrechungen in der Fachinformation adressiert wurden. Die Ereignisse treten überwiegend kurz anhaltend und zu Beginn der Behandlung auf und sind im Kontext der Schwere der Erkrankung akzeptabel. In der Gesamtschau weist Zolbetuximab ein gut handhabbares Nebenwirkungsprofil auf.	SPOTLIGHT) „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, SOC“, „Asthenie, PT“ , „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, SOC“ (jeweils Studie SPOTLIGHT und Meta-Analyse), „Übelkeit, PT“, „Erbrechen, PT“ (jeweils Studien GLOW und SPOTLIGHT sowie Meta-Analyse), sowie „Gefäßerkrankungen, SOC“ (Meta-Analyse) auf. Ein statistisch signifikanter Vorteil im Interventionsarm trat bei „Alanin-Aminotransferase erhöht, PT“ (Studie SPOTLIGHT und Meta-Analyse) auf. Bei den SUEs (mit einer Inzidenz ≥ 5 % oder ≥ 10 Personen in mind. einem Studienarm) zeigen sich statistisch signifikante Nachteile im Interventionsarm bei „Verletzung, Vergiftung u. durch Eingriffe bedingte Komplikationen, SOC“ (Meta-Analyse) und „Appetit vermindert, PT“ (Studie GLOW) sowie statistisch signifikante Vorteile bei „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, SOC“ (Studie GLOW). Bei den UEs von besonderem Interesse zeigen sich statistisch signifikante Nachteile im Interventionsarm bei „Übelkeit (UE unabhängig vom Schweregrad)“, „Übelkeit (schwere UE)“, „Erbrechen (UE unabhängig vom Schweregrad)“, „Erbrechen (schwere UE)“, „Infusionsbedingte Reaktionen (UE unabhängig vom Schweregrad)“, „Infusionsbedingte Reaktionen

Tabelle 9. Anzahl und Dauer dokumentierter unerwünschter Ereignisse einer Übelkeit (jeglicher Schweregrad) in SPOTLIGHT+GLOW

	Zol+CHT N=533		Plc+CHT N=527	
	Anzahl Ereignisse n	Dauer (Tage) Median (IQR)	Anzahl Ereignisse n	Dauer (Tage) Median (IQR)
SPOTLIGHT	763	2,0 (1,0 - 8,0)	349	5,0 (3,0 -15,0)
GLOW	478	3,0 (1,0 - 10,0)	261	7,0 (3,0- 12,0)

Analyse jeweils basierend auf SAF.

CHT, Chemotherapie; Plc: Placebo; Zol, Zolbetuximab

Tabelle 10. Anzahl und Dauer dokumentierter unerwünschter Ereignisse einer Übelkeit (Ereignisse CTCAE Grad ≥ 3) in SPOTLIGHT+GLOW

	Zol+CHT N=533		Plc+CHT N=527	
	Anzahl Ereignisse n	Dauer (Tage) Median (IQR)	Anzahl Ereignisse n	Dauer (Tage) Median (IQR)
SPOTLIGHT	63	3,0 (1,0 - 7,0)	18	6,5 (4,0 - 10,0)
GLOW	20	8,0 (6,0- 12,5)	7	6,0 (4,0 - 15,0)

Analyse jeweils basierend auf SAF.

CHT, Chemotherapie; Plc: Placebo; Zol, Zolbetuximab

(schwere UE, CTCAE-Grad ≥ 3)“, „Infusionsbedingte Reaktionen (SUE)“ (jeweils Studien GLOW und SPOTLIGHT sowie Meta-Analyse) und „Abdominalschmerz (schwere UE)“ (Studie SPOTLIGHT).

Fazit zu Nebenwirkungen

In der Gesamtbetrachtung ergeben sich hinsichtlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen für Zolbetuximab in Kombination fluoropyrimidin- und platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Placebo in Kombination fluoropyrimidin- und platinhaltiger Chemotherapie in der Studie SPOTLIGHT Nachteile bei den schweren UEs, in der Meta-Analyse Nachteile bei den schweren UEs sowie bei Abbruch wegen UEs. Im Detail liegen Nachteile sowie einzelne Vorteile bei spezifischen UEs vor.

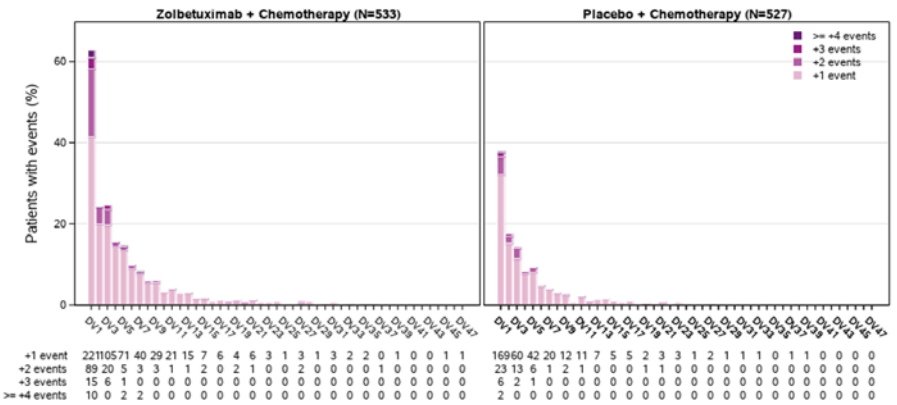


Abbildung 5. Inzidenz des Auftretens von Übelkeit nach Zeitintervall je Zyklus ab Randomisierung, Meta-Analyse aus SPOTLIGHT+GLOW, jeweils finaler Datenschnitt, SAF-Population

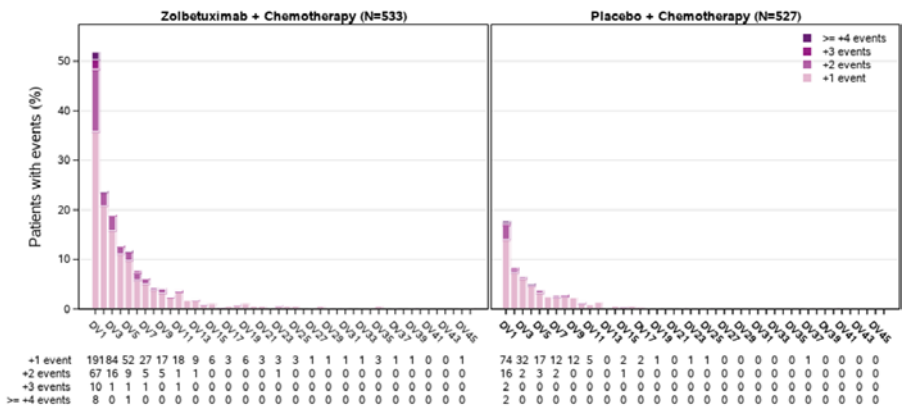


Abbildung 6. Inzidenz des Auftretens von Erbrechen nach Zeitintervall je Zyklus ab Randomisierung, Meta-Analyse aus SPOTLIGHT+GLOW, jeweils finaler Datenschnitt, SAF-Population

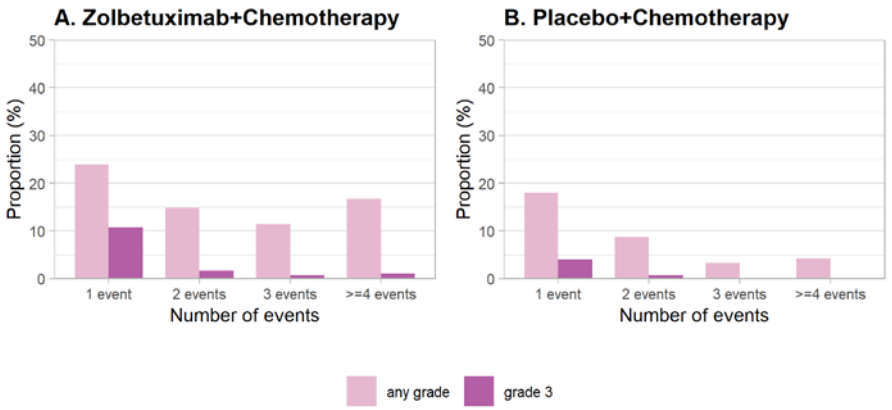
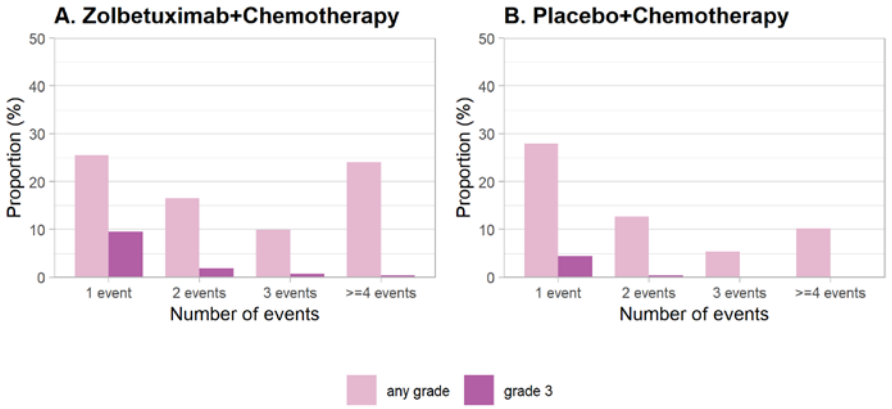


Abbildung 7. Wiederauftreten von Erbrechen, Meta-Analyse aus SPOTLIGHT+GLOW, jeweils finaler Datenschnitt, SAF-Population

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 **Abbildung 8. Wiederauftreten von Übelkeit, Meta-Analyse aus SPOTLIGHT+GLOW, jeweils finaler Datenschnitt, SAF-Population**	
Seite 12, Absatz 7, Zeilen 1-2	**6) Der herangezogene Anteil an CLDN18.2-Positivität ist in der Größenordnung als plausibel zu betrachten** Bei der Berechnung der Patientenzahl in der Zielpopulation kommentiert das IQWiG zu Schritt 7 im Dossier (Schritt 6 im IQWiG-Bericht), dass die Quelle zum Anteil an CLDN18.2-positiven Patienten mit Unschärfen versehen sei [36]. <u>Position von Astellas:</u>Die Biomarker-Testung auf CLDN18.2 aus den beiden pivotalen Studien GLOW und SPOTLIGHT bei über 1.000 Patienten beim Screening ergibt eine CLDN18.2-Positivitätsrate von 38,8 % (SPOTLIGHT) und 38,6 % (GLOW). Die Ergebnisse aus den	**2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen** Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten, bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zulassungsstudien sind robust und aussagekräftig, sowie aus Sicht von Astellas folglich auch repräsentativ. Die Testraten in den Studien bestätigen den in der von McHugh et al. gefundenen CLDN18.2 Anteil in Höhe von 39,4 % [37]. **Vorgeschlagene Änderung:** Der ausgewiesene Anteilswert von 39,4 % ist im Einklang mit den Ergebnissen, die sich aus dem Screening der Studien ergeben haben. Daher ist der Anteilswert insgesamt als adäquat und plausibel zu betrachten und bildet den Herleitungsschritt 7 hinreichend ab.	Nutzenbewertung von Pembrolizumab zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 20. Juni 2024). Als Grundlage für die Berechnung der Patientenzahlen für den vorliegenden Beschluss wird die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem negativen HER2-Status aus dem Verfahren zu Pembrolizumab herangezogen (716 bis 3797 Patientinnen und Patienten). In einem folgenden Rechenschritt wird die Patientenpopulation auf Patientinnen und Patienten mit Claudin 18.2-positiven Tumoren eingegrenzt. Der Anteilswert von 39,4% Claudin 18.2-positiven Tumoren resultiert demnach in einer Anzahl von 282 bis 1496 Patienten und Patientinnen. Unter Berücksichtigung des Anteils der GKV-versicherten Patientinnen und Patienten (87,7 %), ergibt sich im folgenden Schritt eine Anzahl von 247 bis 1312 Patienten und Patientinnen. Aufgrund von Unsicherheiten bezüglich der Datenlage in der Zielpopulation in Deutschland sind sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen möglich.

End-of-Text Tabelle 11. Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben sowie Bewertung des Verzerrungspotentials in Studien in vergleichbaren Anwendungsgebieten

		Nivolumab	Pembrolizumab				
Quelle	**Kategorie**	**CA209-649**	**KEYNOTE 811**	**KEYNOTE 590**	**KEYNOTE 859**	**KEYNOTE 062**	**KEYNOTE 061**
Modul 4	Operationalisierung	Zeitraum von Randomisierung bis Tod jeglicher Ursache	Zeitraum von Randomisierung bis Tod jeglicher Ursache	Zeitraum von Randomisierung bis Tod jeglicher Ursache	Zeitraum von Randomisierung bis Tod jeglicher Ursache	Zeitraum von Randomisierung bis Tod jeglicher Ursache	Zeitraum von Randomisierung bis Tod jeglicher Ursache
Modul 4	Zensierung Patienten ohne Sterbedatum	Letzter Zeitpunkt, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren	Zeitpunkt letzter Studienkontakt	Zeitpunkt letzter Studienkontakt	Zeitpunkt letzter Studienkontakt	Zeitpunkt letzter Studienkontakt	Zeitpunkt letzter Studienkontakt
Modul 4	Nachverfolgung nach letzter Dosis	30 bzw. 114 Tage in den beiden Follow-up Visiten und im Anschluss daran alle drei Monate	Alle 12 Wochen	Alle 12 Wochen	Alle 12 Wochen	Alle 12 Wochen	Alle 12 Wochen
Modul 4	Verzerrung	**niedrig**	**niedrig**	**niedrig**	**niedrig**	**niedrig**	**niedrig**
IQWiG	Verzerrung	**niedrig**	**niedrig**	**niedrig**	**niedrig**	**niedrig**	**niedrig**
Tragende Gründe	Verzerrung (soweit kommentiert)	**niedrig**	-	**niedrig**	-	-	**niedrig**

Quellen: [12–16]

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff Zolbetuximab, Version 1.0, Stand 3. Februar 2025 [Internet]. [Accessed 2025 Feb 3]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8115/2024-11-01_Nutzenbewertung-G-BA_Zolbetuximab_D-1111.pdf

2. Waidmann O. Therapie des Ösophagus- und Magenkarzinoms: Aktuelle zielgerichtete systemische Optionen. Dtsch Ärztebl Online [Internet]. 2024 [Accessed 2025 Feb 10]; Available from: https://www.aerzteblatt.de/10.3238/PersGastro.2024.04.19.04

3. European Medicines Agency. Orphan Maintenance Assessment Report Vyloy (Chimeric monoclonal antibody against claudin-18 splice variant 2), Treatment of gastric cancer, EU/3/10/803; Stand 29.07.2024 [Internet]. [Accessed 2025 Feb 8]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/vyloy-epar-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf

4. Van Laarhoven HWM, Derks S. Claudin-18.2 targeting by zolbetuximab: results of SPOTLIGHT in perspective. The Lancet. 2023;401:1630–1.

5. Shah MA, Shitara K, Ajani JA, Bang Y-J, Enzinger P, Ilson D, et al. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial. Nat Med. 2023;29:2133–41.

6. Shitara K, Lordick F, Bang Y-J, Enzinger P, Ilson D, Shah MA, et al. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. The Lancet. 2023;401:1655–68.

7. Shitara K, Lordick F, Bang Y-J, Enzinger P, Ilson D, Shah MA, et al. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial - Erratum. The Lancet. 2023;401:1655–68.

8. Shitara K, Lordick F, Bang Y-J, Enzinger P, Ilson D, Shah MA, et al. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial - 2nd Erratum. The Lancet. 2024;401:1655–68.

9. Sahin U, Türeci Ö, Manikhas G, Lordick F, Rusyn A, Vynnychenko I, et al. FAST: a randomised phase II study of zolbetuximab (IMAB362) plus EOX versus EOX alone for first-line treatment of advanced CLDN18.2-positive gastric and gastro-oesophageal adenocarcinoma. Ann Oncol. 2021;32:609–19.

10. Astellas Pharma GmbH. Zolbetuximab (VYLOY), Ergänzende Analysen zur Stellungnahme. 2025.

11. Astellas Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Zolbetuximab (VYLOY) Modul 4A, Stand: 30.10.2024.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus, CPS ≥ 5, HER2-negativ, Erstlinie, Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie), Stand 19. Mai 2022 [Internet]. [Accessed 2025 Feb 15]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8518/2022-05-19_AM-RL-XII_Nivolumab_D-762_TrG.pdf

13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Pembrolizumab (Änderung Anwendungsgebiet: Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, PD-L1-Expression ≥ 10 (CPS), Erstlinie, Kombination mit Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie) Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, PD-L1-Expression ≥ 1, HER2-, Erstlinie, Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Chemotherapie), Stand 20. Juni 2024 [Internet]. [Accessed 2025 Feb 16]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10583/2024-06-20-AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-1024_TrG.pdf

14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Magenkarzinom mit MSI-H oder dMMR, vorbehandelt), Stand 19. Januar 2023 [Internet]. [Accessed 2025 Feb 18]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9199/2023-01-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab-Magen_D-840_TrG.pdf

15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, PD-L1-Expression ≥ 1, HER2+, Erstlinie, Kombination mit Trastuzumab und Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Chemotherapie), Stand 20. Juni 2024 [Internet]. [Accessed 2025 Feb 18]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10574/2024-06-20-AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-1023_TrG.pdf

16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, PD-L1- Expression ≥ 10 (CPS), Erstlinie,

Kombination mit Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie), Stand 5. Mai 2022 [Internet]. [Accessed 2025 Feb 18]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8493/2022-05-05_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-751-TrG.pdf

17. Lordick F, Al-Batran S-E, Ganguli A, Morlock R, Sahin U, Türeci Ö. Patient-reported outcomes from the phase II FAST trial of zolbetuximab plus EOX compared to EOX alone as first-line treatment of patients with metastatic CLDN18.2+ gastroesophageal adenocarcinoma. Gastric Cancer. 2021;24:721–30.

18. World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Participants [Internet]. 2024 [Accessed 2025 Feb 15]. Available from: https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki/

19. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Structure and Content of Clinical Study Reports E3, Current Step 4 version dated 30 November 1995 [Internet]. [Accessed 2025 Feb 15]. Available from: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf

20. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Index of ICH Guidelines [Internet]. [Accessed 2025 Feb 15]. Available from: https://www.ich.org/page/search-index-ich-guidelines

21. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registratio of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Guideline: Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice E6(R2), 9 November 2016 [Internet]. [Accessed 2025 Feb 15]. Available from: https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf

22. Astellas Pharma Global Development, Inc. A Randomized Phase II Multicenter, Open-label Study Evaluating the Efficacy and Safety of IMAB362 in Combination with the EOX (Epirubicin, Oxaliplatin, Capecitabine) Regimen as First-line Treatment of Patients with CLDN18.2-positive Advanced Adenocarcinomas of the Stomach, the Esophagus or the Gastroesophageal Junction (FAST), Clinical Study Report, Final Analysis Report, 23 Aug 2019.

23. U.S. Food & Drug Administration. Public Workshop: Evaluating Inclusion and Exclusion Criteria in Clinical Trials, Workshop Report, April 16, 2028 [Internet]. [Accessed 2025 Feb 15]. Available from: https://www.fda.gov/media/134754/download

24. GANYMED Pharmaceuticals AG. IMAB362 Phase II Study Protocol Version 3.0 Study No: GM-IMAB-001-03: A randomized Phase II multicenter, Open Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of IMAB362 in Combination with the EOX (Epirubicin, Oxaliplatin, Capecitabine) regimen as First-Line Treatment of Patients with CLDN18.2-positive advanced Adenocarcinomas of the Stomach, the esophagus or the gastroesophageal junction. (FAST), 12th of June 2013.

25. Kubota Y, Kawazoe A, Mishima S, Nakamura Y, Kotani D, Kuboki Y, et al. Comprehensive clinical and molecular characterization of claudin 18.2 expression in advanced gastric or gastroesophageal junction cancer. ESMO Open. 2023;8:100762.

26. Pellino A, Brignola S, Riello E, Niero M, Murgioni S, Guido M, et al. Association of CLDN18 Protein Expression with Clinicopathological Features and Prognosis in Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Adenocarcinomas. J Pers Med. 2021;11:1095.

27. S3-Leitlinie Magenkarzinom, Diagnostik und Therapie des Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs, Langversion 2.0 - August 2019. AWMF-Registernummer: 032/009OL [Internet]. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF); [Accessed 2025 Jan 30]. Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/magenkarzinom/

28. Lordick F, Al-Batran S-E, Arnold D, Borner M, Bruns CJ, Eisterer W, et al. Onkopedia Leitlinien - Magenkarzinom, Stand März 2024 [Internet]. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Berlin; [Accessed 2025 Jan 30]. Available from: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html

29. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022;33:1005–20.

30. Dijksterhuis WPM, Verhoeven RHA, Meijer SL, Slingerland M, Haj Mohammad N, De Vos-Geelen J, et al. Increased assessment of HER2 in metastatic gastroesophageal cancer patients: a nationwide population-based cohort study. Gastric Cancer. 2020;23:579–90.

31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, editor. Allgemeine Methoden: Version 7.0. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); 2023.

32. Roche Registration GmbH. Fachinformation Herceptin i.v., Stand August 2024 [Internet]. [Accessed 2025 Feb 16]. Available from: https://german-public-reg-elibrary.roche.com/api/documents/HER/SPC/150mg-inf/PDF

33. European Medicines Agency. ASSESSMENT REPORT FOR HERCEPTIN International non-proprietary name/Common name: trastuzumab Procedure No. EMEA/H/C/278/II/0047, 19 January 2010 [Internet]. [Accessed 2025 Feb 16]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/herceptin-h-c-278-ii-0047-epar-assessment-report-variation_en.pdf

34. Astellas Pharma Europe B.V. Fachinformation VYLOY 100mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: September 2024 [Internet]. [Accessed 2025 Jan 30]. Available from: https://www.fachinfo.de/fi/detail/025045/vyloytm-100-mg-pulver-fuer-ein-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung

35. European Medicines Agency. Assessment Report Vyloy, International non-proprietary name: zolbetuximab Procedure No. EMEA/H/C/005868/000, Stand 25.07.2024 [Internet]. [Accessed 2025 Apr 2]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyloy-epar-public-assessment-report_en.pdf

36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Zolbetuximab (Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung Projekt G24-32 Version 1.0 Stand 30.01.2025; IQWiG-Berichte - Nr. 1926 [Internet]. [Accessed 2025 Mar 2]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8116/2024-11-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Zolbetuximab_D-1111.pdf

37. McHugh KE, Pai RK, Ma C, Davison JM, Pai R. Claudin 18.2 Positive Colorectal Carcinoma is Frequently Mismatch Repair Deficient with BRAF V600E Mutation: An Immunohistochemical Survey of Claudin 18.2 Expression in 805 Adenocarcinomas of the Digestive System. Proc ESCAP 113th Annu Meet. Baltimore, MD; 2024.

5.2 Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	18.02.2025
Stellungnahme zu	Zolbetuximab/ Vyloy®
Stellungnahme von	*MSD Sharp & Dohme GmbH*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Allgemeine Anmerkungen zur Ermittlung der Anzahl der Patient:innen in der GKV-Zielpopulation Der pU berücksichtigt als Ausgangspunkt für die Herleitung der Zielpopulation ausschließlich die Inzidenz für das vorliegende Anwendungsgebiet. Wie das IQWiG ist auch MSD der Ansicht, dass das Heranziehen der Inzidenz für die Herleitung der Patientenzahl ein nachvollziehbares Vorgehen darstellt, da es sich bei dieser Indikation um Patienten und Patientinnen mit schlechter Prognose und mit geringer Überlebenszeit handelt. Häufig wird die Tumorerkrankung erst in späteren Stadien diagnostiziert und die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 37% für Frauen bzw. 33% für Männer [1]. Zudem ist davon auszugehen, dass ein prävalenter Patient mit hoher Wahrscheinlichkeit bereits behandelt worden wäre und sich somit in einer späteren Therapielinie befinden würde. Darüber hinaus wird in der vorliegenden Einordung der Patientenzahlen auf vorherige Verfahren in dem Anwendungsgebiet zur Erstlinientherapie der lokal fortgeschrittenen oder metastasierten HER2-negativen Adenokarzinome des Magens oder GEJ verwiesen. In der vorliegenden Bewertung erfolgt die Einordung der Patientenzahlen im Vergleich zur Berechnung der Patientenzahlen aus den Tragenden Gründen des Beschlusses zu Pembrolizumab aus dem Jahr 2024.	**2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen** Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten, bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Pembrolizumab zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 20. Juni 2024). Als Grundlage für die Berechnung der Patientenzahlen für den vorliegenden Beschluss wird die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem negativen HER2-Status aus dem Verfahren zu Pembrolizumab herangezogen (716 bis 3797 Patientinnen und Patienten). In einem folgenden Rechenschritt wird die Patientenpopulation auf Patientinnen und Patienten mit Claudin 18.2-positiven Tumoren eingegrenzt. Der Anteilswert von 39,4% Claudin 18.2-positiven Tumoren resultiert demnach in einer Anzahl von 282 bis 1496 Patienten und Patientinnen. Unter Berücksichtigung des Anteils der GKV-versicherten Patientinnen und Patienten (87,7 %), ergibt sich im folgenden Schritt eine Anzahl von 247 bis 1312 Patienten und Patientinnen. Aufgrund von Unsicherheiten bezüglich der Datenlage in der Zielpopulation in Deutschland sind sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen möglich.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
MSD begrüßt, dass das IQWiG die Angaben zur Anzahl der Patient:innen aus vorherigen Nutzenbewertungsverfahren berücksichtigt, um eine konsistentere Betrachtung im spezifischen Anwendungsgebiet zu erzielen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Insititut. Krebs in Deutschland für 2019/2020. 2023. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?__blob=publicationFile; [Zugriff am: 13.02.2025]

5.3 Stellungnahme BeiGene Germany GmbH

Datum	19.02.2025
Stellungnahme zu	Zolbetuximab / Vyloy® Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Version: 1.0 Veröffentlichung: 03.02.2025
Stellungnahme von	*BeiGene Germany GmbH*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BeiGene

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die BeiGene Germany GmbH möchte im Folgenden Stellung zur Nutzenbewertung von Zolbetuximab nach § 35a SGB V (2024-11-01-D-1111) Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platinhaltiger Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (gastro-oesophageal junction, GEJ), deren Tumore Claudin (CLDN)-18.2-positiv sind nehmen. Hierzu wird auf den folgenden Aspekt der Nutzenbewertung näher eingegangen: - Zulassungspopulation von Zolbetuximab	Die allgemeinen Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:BeiGene

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 62 Z. 37 – 40	**Position des G-BA:** *„An der Studie GLOW haben 50 Einrichtungen in Europa, 15 in Nord- und 5 in Südamerika sowie 96 in Asien teilgenommen; ein deutsches Studienzentrum war nicht beteiligt. Insgesamt kamen 62,1 % der Patientinnen und Patienten aus Asien. Daher ist unklar, ob die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können.“* **Position der BeiGene Germany GmbH:** Hinsichtlich der Risikofaktoren für die Entstehung von Magenkarzinomen gibt es keine Unterschiede zwischen asiatischen und nicht-asiatischen Bevölkerungen. Der Hauptrisikofaktor ist eine Infektion mit dem weltweit verbreiteten Bakterium Helicobacter pylori (1-3). Hinzu kommen weitere Risikofaktoren, die auf äußeren Einflüssen beruhen, wie eine EBV-Infektion, Tabakkonsum, Alkoholkonsum oder eine Ernährung, die arm an Obst und Gemüse, aber reich an Salz und Fleisch ist (2, 3). Hereditäre Erkrankungen, basierend auf genetischer Prädisposition, machen lediglich 1 % bis 3 % aller Magenkarzinomfälle aus (2). Folglich ist trotz des hohen Anteils asiatischer Patienten die Übertragbarkeit der Ergebnisse der	*Studie GLOW* Bei der Studie GLOW handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von Zolbetuximab in Kombination mit Capecitabin und Oxaliplatin (CAPOX) gegenüber Placebo in Kombination mit CAPOX. Es wurden 254 Personen in den Interventionsarm (Zolbetuximab + CAPOX) und 253 Personen in den Kontrollarm (Placebo + CAPOX) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach „Region“ (Asien; Nicht-Asien), „Anzahl der Organe mit Metastasen“ (0–2; ≥ 3) und „Vorherige Gastrektomie“ (ja; nein). Die Baseline-Charakteristika waren zwischen den Behandlungsarmen weitestgehend ausbalanciert. Die Dosierung von Zolbetuximab entspricht in beiden Studien der empfohlenen Dosis gemäß Fachinformation. Die Behandlung mit Zolbetuximab sollte bis Tumorprogression, Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, inakzeptabler Toxizität, Rückzug der Einverständniserklärung, Entscheidung des ärztlichen Prüfpersonals, „Lost to Follow-up“ oder Studienende erfolgen.

Stellungnehmer:BeiGene

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	GLOW-Studie auf die deutsche Bevölkerung möglich. Zudem zeigen Daten aus den Subgruppenanalysen der GLOW-Studie, dass der Behandlungseffekt nicht durch Abstammung oder geografische Region modifiziert wird (siehe Anhang_4_G1 des Nutzendossiers), da in den Interaktionstests keine statistisch signifikanten Unterschiede ermittelt wurden (4).	Alle Personen des Interventionsarms und 98,4 % des Kontrollarms haben mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten. Somit weicht die Sicherheitspopulation geringfügig von der ITT-Population ab. Die Studie wurde in Studienzentren in Europa, Nord- und Südamerika sowie Asien durchgeführt; ein deutsches Studienzentrum war nicht beteiligt. Primärer Endpunkt der Studie war das Progressionsfreie Überleben (PFS). Weitere Endpunkte waren das Gesamtüberleben sowie Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 12.01.2024 herangezogen.

Literaturverzeichnis

1. Arnold M, Ferlay J, van Berge Henegouwen MI, Soerjomataram I. Global burden of oesophageal and gastric cancer by histology and subsite in 2018. Gut. 2020;69(9):1564-71. Epub 20200630.
2. Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW. IARC World Cancer Reports. In: Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, editors. World Cancer Report: Cancer research for cancer prevention. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer© International Agency for Research on Cancer, 2020. For more information contact publications@iarc.who.int.; 2020.
3. Research) WCRFAIfC. Continuous Update Project Expert Report 2018. Diet, nutrition, physical activity and stomach cancer. 2018.
4. Astellas Pharma GmbH. Anhang 4-G1 zu Modul 4. 2024. [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8110/2024_10_30_Modul4A_Zolbetuximab_Anhang_4_G1.pdf, Accessed: 19.02.2025].

5.4 Stellungnahme Amgen GmbH

Datum	21. Februar 2025
Stellungnahme zu	Zolbetuximab / Vyloy®
Stellungnahme von	*Amgen GmbH*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Endpunkte Tumoransprechen & Tumorprogression Nutzenbewertung des G-BA (S. 21): *Die Bestimmung des <u>Tumoransprechens</u> erfolgte anhand RECIST 1.1 [9]. Die Beurteilung beruht somit ausschließlich auf bildgebenden Verfahren und berücksichtigt keine von Patientinnen oder Patienten wahrnehmbare Symptomatik. Daher sind die Operationalisierungen des Endpunkts „Tumoransprechen“ nicht per se patientenrelevant.* <u>*Tumorprogression*</u> *[…] Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren nach RECIST 1.1. Da keine von Patientinnen oder Patienten wahrnehmbare Symptomatik berücksichtigt wurde, ist diese Operationalisierung der Morbiditätskomponente nicht unmittelbar patientenrelevant.* Anmerkung: Im vorliegenden Anwendungsgebiet des lokal fortgeschrittenen inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs sind in der Regel für die betroffenen Patientinnen und Patienten alle kurativen Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft. Damit ist eines der Hauptziele der Therapie eine Verbesserung oder ein möglichst langes Aufrechterhalten des aktuellen Gesundheitszustands und damit der Lebensqualität.	*Progressionsfreies Überleben* Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde in den Studien GLOW und SPOTLIGHT operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Eintreten einer radiologischen Krankheitsprogression oder bis zum Tod aus jeglichem Grund. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte durch Prüfärztinnen und Prüfärzte vor Ort und wurde anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1 beurteilt. Für den Endpunkt PFS zeigt sich sowohl in der Studie GLOW als auch in der Studie SPOTLIGHT ein statistisch signifikanter Vorteil von Zolbetuximab in Kombination CAPOX (Studie GLOW) bzw. mFOLFOX6 (Studie SPOTLIGHT). Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST Version 1.1-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Sowohl in der Verlaufskontrolle während der Tumortherapie als auch in der Nachsorge stellt die Tumorbeurteilung mittels bildgebender Verfahren ein zentrales Kriterium dar (1). Sie wird in den Leitlinien als wesentliches Element für die Therapiesteuerung empfohlen, um negative Entwicklungen wie eine **Progression** der Erkrankung rechtzeitig zu erkennen und um die Patientinnen und Patienten Therapien und deren Nebenwirkungen nicht unnötig lange auszusetzen (1, 2). Gleichzeitig kann damit den Patientinnen und Patienten bei nicht ausreichendem Ansprechen auf die Therapie rechtzeitig die Chance auf wirksamere Therapien eröffnet werden. Dabei soll laut Empfehlung der EMA das Therapieansprechen gemäß international etablierter Standards, wie z.B. der RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) Kriterien evaluiert werden (3). Die Beurteilung des **Ansprechens** auf die Tumortherapie über bildgebende Verfahren ist somit allein aufgrund der Relevanz für die Therapiesteuerung und damit auch für das Nebenwirkungsmanagement wesentlich für den Gesundheitszustand und die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten. Vorgeschlagene Änderung: Die patientenrelevanten Endpunkte **Tumoransprechen** und **Tumorprogression** sollten in der Nutzenbewertung unbedingt berücksichtigt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-	-	

Literaturverzeichnis

1. Florian Lordick, Salah-Eddin Al-Batran, Dirk Arnold, et al. 2023. Magenkarzinom. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html

2. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2024. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs, Langversion 3.01. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/magenkarzinom/

3. Europena Medicines Agency 2023. Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products (EMA/CHMP/205/95 Rev.6). URL: https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-anticancer-medicinal-products-scientific-guideline

5.5 Stellungnahme Gilead Sciences GmbH

Datum	21. Februar 2025
Stellungnahme zu	Zolbetuximab -D-1111
Stellungnahme von	*Gilead Sciences GmbH*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gilead Sciences nimmt Stellung zur Nutzenbewertung durch den G-BA zu folgendem Thema: • Patientenrelevanz des Endpunkts: Progressionsfreies Überleben (PFS) Die Angst vor der Progression des Tumors ist eine starke psychosoziale Belastung für die unheilbar kranken Patienten (1). Krankheitsprogress bedeutet für die Patienten eine erneute Konfrontation mit der lebensbedrohlichen Diagnose, weitere langwierige und nebenwirkungsreiche Behandlungen sowie schwerwiegende körperliche und seelische Folgen. Unabhängig von der Art der Messung des Progresses einer Krebserkrankung, spürt der Patient die direkten Folgen eines Krankheitsprogresses. Dies trifft auch gerade bei der Indikation von Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs zu, da diese zu den aggressiven Krebserkrankungen zählt. PFS wird neben dem Gesamtüberleben von der EMA als eigenständiger und patientenrelevanter primärer Endpunkt anerkannt (2). Gemäß Leitlinie ist eine ereignisfreie Periode von mindestens zwei Jahren mit einem Gesamtüberleben in der Allgemeinbevölkerung vergleichbar (3). Infolgedessen vertritt Gilead Sciences die Position, dass auch der Endpunkt PFS für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V als patientenrelevant anzusehen ist. Aus Sicht von Gilead Sciences sollten ergänzend medizinische Fachgesellschaften und biometrische Experten zur Bewertung von Endpunkten hinsichtlich ihrer Patientenrelevanz indikationsspezifisch einbezogen werden.	*Progressionsfreies Überleben* Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde in den Studien GLOW und SPOTLIGHT operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Eintreten einer radiologischen Krankheitsprogression oder bis zum Tod aus jeglichem Grund. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte durch Prüfärztinnen und Prüfärzte vor Ort und wurde anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1 beurteilt. Für den Endpunkt PFS zeigt sich sowohl in der Studie GLOW als auch in der Studie SPOTLIGHT ein statistisch signifikanter Vorteil von Zolbetuximab in Kombination CAPOX (Studie GLOW) bzw. mFOLFOX6 (Studie SPOTLIGHT). Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST Version 1.1-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nicht zutreffend.	

Literaturverzeichnis

(1) Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G, et al. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. Br J Cancer. 2004 Aug 2;91(3):504-11.

(2) European Medicines Agency (EMA). EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2012. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using_en.pdf (aufgerufen am: 05.01.2022).

(3) Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015 Sep;26 Suppl 5:v116-25.

5.6 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	24.02.2025
Stellungnahme zu	Zolbetuximab (Vyloy)
Stellungnahme von	*vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.* *Hausvogteiplatz 13* *10117 Berlin* *Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 3. Februar 2025 eine Nutzenbewertung zu Zolbetuximab (Vyloy) von Astellas Pharma GmbH veröffentlicht. Das Orphan Drug Zolbetuximab ist zugelassen in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platinhaltiger Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (gastro-oesophageal junction, GEJ), deren Tumore Claudin(CLDN)-18.2-positiv sind. Der Hersteller legt zwei doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase III-Studien vor. Der primäre Endpunkt ist in beiden Studien das progressionsfreie Überleben (PFS). Eine weitere vom Hersteller eingereichte Studie wurde nicht berücksichtigt, da ein Nachweis fehle, dass die Studienpopulation dem Anwendungsgebiet entspricht. Aus den beiden vom G-BA berücksichtigten Studien ergeben sich Vorteile in dem Endpunkt Mortalität. Der Hersteller beansprucht einen Beleg auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.	Die allgemeinen Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.
Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA unter anderem die relevanten Endpunkte Tumoransprechen, Zeit bis zur Progression und PFS2 nicht berücksichtigt wurden. Der Ausschluss dieser Endpunkte widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant. Sie sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründen Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.7 Stellungnahme AstraZeneca GmbH

Datum	
Stellungnahme zu	
Stellungnahme von	

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die AstraZeneca GmbH (im Folgenden AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V Stellung zu der am 03.02.2025 veröffentlichten Nutzenbewertung des G-BA[1] zum Wirkstoff Zolbetuximab (Vyloy™) mit der Vorgangsnummer 2024-11-01-D-1111 [1]. Zolbetuximab ist als Orphan Drug zugelassen in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-haltiger Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (*gastro-oesophageal junction*, GEJ), deren Tumore Claudin (CLDN) 18.2 positiv sind [2]. AstraZeneca ist ein forschendes Pharmaunternehmen, das im Rahmen eines umfassendes klinischen Entwicklungsprogramm die Wirksamkeit verschiedener Medikamente im Bereich der Karzinome des Magens und des gastroösophagealen Übergangs untersucht (u. a. NCT06346392).	Die allgemeinen Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

[1] Gemeinsamer Bundesausschuss

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
p.19 ff.	**Berücksichtigung der Morbiditätsendpunkte Tumorprogression und Tumoransprechen** <u>Nutzenbewertung:</u> In der Nutzenbewertung zu Zolbetuximab erachtet der G-BA die Endpunkte zur Tumorprogression[7] und zum Tumoransprechen[8] als nicht patientenrelevant. <u>Position AstraZeneca:</u> AstraZeneca betrachtet die genannten Morbiditätsendpunkte als unmittelbar patientenrelevant. Daher sind sie für die Nutzenbewertung von Zolbetuximab zu berücksichtigen. Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) bewertet das progressionsfreie Überleben (PFS) als einen klinisch relevanten und aussagekräftigen Endpunkt [3]. Von der CHMP[9]-Beratungsgruppe wird eine PFS-Verbesserung als klinisch relevant und insbesondere	*Progressionsfreies Überleben* Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde in den Studien GLOW und SPOTLIGHT operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Eintreten einer radiologischen Krankheitsprogression oder bis zum Tod aus jeglichem Grund. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte durch Prüfärztinnen und Prüfärzte vor Ort und wurde anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1 beurteilt. Für den Endpunkt PFS zeigt sich sowohl in der Studie GLOW als auch in der Studie SPOTLIGHT ein statistisch signifikanter Vorteil von Zolbetuximab in Kombination CAPOX (Studie GLOW) bzw. mFOLFOX6 (Studie SPOTLIGHT). Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender

[7] Operationalisiert als: Progressionsfreies Überleben (PFS; primärer Endpunkt), Zeit bis zur Progression (TTP), PFS der nachfolgenden Therapie (PFS2)
[8] Operationalisiert als: Gesamtansprechrate (ORR), Dauer des Ansprechens, Krankheitskontrollrate
[9] *Committee for Medicinal Products for Human Use*

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	auch als patientenrelevant erachtet [4]. Die DGHO[10] bestätigt, dass es sich um einen sinnvollen und gebräuchlichen Endpunkt bei der Untersuchung palliativer Therapien handelt, der mittels einer bildgebenden Diagnostik robuste Aussagen über die Effektivität eines Arzneimittels ermöglicht [5, 6]. Bildgebende Verfahren sind in der klinischen Praxis von großer Bedeutung, da sie zuverlässig dazu beitragen, ein Rezidiv oder das Fortschreiten der Krankheit frühzeitig zu erkennen und somit das PFS zu bestimmen [7]. Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet befinden sich in einem fortgeschrittenen, nicht operablen oder metastasierten Krankheitsstadium, in dem *keine* kurativen Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen. Ein zentrales Ziel der palliativen Therapie besteht darin, den aktuellen Gesundheitszustand und die Lebensqualität so lange wie möglich zu bewahren, indem das Fortschreiten der Krankheit verlangsamt wird. Sowohl ein symptomatisches als auch ein asymptomatisches Fortschreiten der Krankheit beeinflussen das psychische Wohlbefinden der Patient:innen. Da sich die betroffenen Patient:innen mit einer lebensbedrohlichen Diagnose und limitierten Therapieoptionen auseinandersetzen müssen, leiden sie mitunter an Anspannung, Depression, Isolation, Trauer und/oder Verzweiflung [8, 9]. Die Diagnose eines Adenokarzinoms im Magen oder im Bereich des	Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST Version 1.1-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

[10] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gastroösophagealen Übergangs führt oftmals zu einer erheblichen mentalen Belastung. Forschungsergebnisse legen nahe, dass Patient:innen mit Magenkarzinom aufgrund von Gewichtsverlust und Mangelernährung besonders anfällig für Depressionen sind [10]. Mit einer schlechteren Prognose nehmen auch die psychischen Belastungen zu. Gemäß den Leitlinien spielt die Krankheitsprogression eine zentrale Rolle bei der Therapieführung, da das Fortschreiten der Erkrankung meist einen Wechsel zu einer neuen, ggf. nebenwirkungsreichen Behandlung erfordert [10, 11]. Das IGES Institut sieht auf Basis seiner Forschungsergebnisse zum PFS einen Zusammenhang zwischen dem Fortschreiten der Krebserkrankung und der Lebensqualität der Patient:innen [12]. Das Tumoransprechen, d. h. die Gesamtansprechrate, die Dauer des Ansprechens und die Krankheitskontrollrate, beschreiben den direkten Behandlungseffekt einer Therapie auf den Tumor. Das Tumoransprechen liefert dabei Informationen zum Rückgang bzw. der Stabilisierung des Tumorwachstums. Analog zum PFS wird das Ansprechen der Tumoren auf die verabreichte Therapie standardisiert anhand der RECIST[11]-Kriterien (Version 1.1) erhoben. Ein schnelles und lang anhaltendes Tumoransprechen ist im Kontext der Symptomlinderung ein besonders wichtiges klinisches	

[11] *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Maß für die Therapiewirksamkeit und stellt ein bedeutsames Therapieziel dar [13]. Die EMA empfiehlt entsprechend die Dauer des Ansprechens zur Beurteilung der Wirksamkeit einer Therapie heranzuziehen [3]. Das Tumoransprechen ist somit insgesamt in hohem Maße patientenrelevant. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Endpunkte Tumorprogression und Tumoransprechen sind in die Nutzenbewertung einzuschließen und in der Kategorie „Morbidität“ für die Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen.	

Literaturverzeichnis

Uncategorized References

1. Gemeinsamer Bundesausschuss *Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff: Zolbetuximab*. 2025.
2. Astellas, *Fachinformation Vyloy™.* 2025.
3. European Medicines Agency, *Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products.* 2023.
4. Committee for Medicinal Products for Human Use, *Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline.* 2012.
5. Eisenhauer, E.A., et al., *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1).* Eur J Cancer, 2009. **45**(2): p. 228-47.
6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., *Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO. Band 2. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung.* 2013.
7. Bernhard Wörmann, S.A., Marija Balic, Thomas Decker, Tanja Fehm, Richard Greil, Nadia Harbeck, Barbara Krug, Friedrich Overkamp, Oliver Rick, Frederik Wenz, Diana Lüftner. *Onkopedia Leitlinien. Mammakarzinom der Frau (ICD-10: C50.0 - 50.9)*. 2018 24.02.2025]; Available from: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@guideline/html/index.html.
8. Koch, L., et al., *Fear of recurrence and disease progression in long-term (≥ 5 years) cancer survivors--a systematic review of quantitative studies.* Psychooncology, 2013. **22**(1): p. 1-11.
9. Hesse, M., et al., *Angst bei fortschreitenden Erkrankungen.* Dtsch Med Wochenschr, 2016. **141**(17): p. 1229-1234.
10. Mönig, S., Ott, K., Gockel, I., Lorenz, D., Ludwig, K. et al. *S3-Leitlinie Magenkarzinom - Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs, Langversion 2.0, AWMF Registernummer: 032/009OL [online].Stand: 08.2019.* 2019 24.02.2025]; Available from: http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/magenkarzinom/.
11. Florian Lordick, S.-E.A.-B., Dirk Arnold, Markus Borner, Christiane J. Bruns, Wolfgang Eisterer, Gerhard Faber, Ines Gockel, Dieter Köberle, Sylvie Lorenzen, Markus Möhler, Ron Pritzkuleit, Michael Stahl, Peter Thuss-Patience, Ewald Wöll, Thomas Zander; in Kooperation mit der AIO. *Onkopedia Leitlinien. Magenkarzinom (ICD-10: C16)*. 2024 24.02.2024]; Available from: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html#litID0EIRBG.
12. iGES Institut *Patientenrelevanz von Endpunkten in onkologischen Studien – Vorschläge zur Vermeidung von Versorgungsrisiken in der Onkologie am Beispiel von Brustkrebserkrankungen der Frau*. 2017.
13. Pazdur, R., *Endpoints for assessing drug activity in clinical trials.* Oncologist, 2008. **13 Suppl 2**: p. 19-21.

5.8 Stellungnahme AIO, DGHO, DGVS

Datum	24. Februar 2025
Stellungnahme zu	Zolbetuximab
Stellungnahme von	*AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie* *DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,* *DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

<table>
<tr><th>Allgemeine Anmerkung</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td>

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Zolbetuximab (Vyloy®) ist ein weiteres Verfahren der frühen Nutzenbewertung für ein neues Arzneimittel zur systemischen Therapie des Adenokarzinoms des Magens und des gastroösophagealen Übergangs. Zolbetuximab ist zugelassen in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-haltiger Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2- negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (AEG), deren Tumore Claudin(CLDN)18.2-positiv sind. Der G-BA hat den Bericht erstellt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Zolbetuximab

Subgruppen	ZVT	pU		G-BA	
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	-	beträchtlich	Beleg	-	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

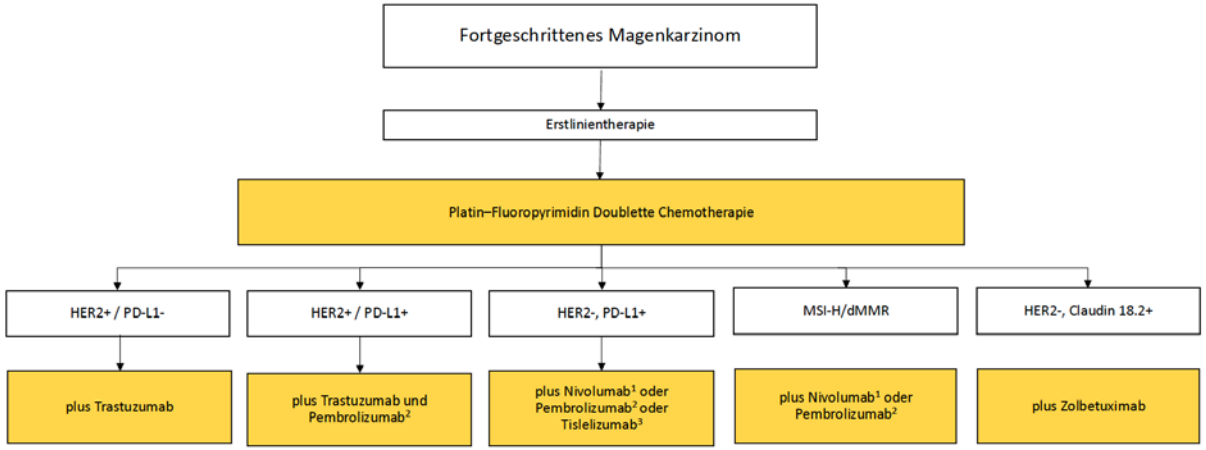
- Basis der frühen Nutzenbewertung sind die Daten von 3 internationalen, randomisierten Studien:
  - FAST, Phase-II-Studie, Kontrollarm: Epirubicin / Oxaliplatin / Capecitabin (EOC)
  - GLOW, Phase-III-Studie, Kontrollarm: Capecitabin / Oxaliplatin (CAPOX)

</td><td>Die zusammenfassenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</td></tr>
</table>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
o SPOTLIGHT, Phase-III-Studie, Kontrollarm: 5-Fluorouracil / Folinsäure / Oxaliplatin (mFOLFOX) Die Kontrollarme von GLOW und SPOTLIGHT entsprechen dem deutschen Versorgungstext. • Formal wurde aufgrund des Orphan-Drug-Status keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. • Die Hinzunahme von Zolbetuximab führte in GLOW und in SPOTLIGHT zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der Gesamtüberlebenszeit. • Die häufigsten, schweren Nebenwirkungen von Zolbetuximab sind Übelkeit, Erbrechen und Appetitlosigkeit. Sie treten vor allem in den ersten Therapiekursen auf. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Zolbetuximab aus der Studie GLOW den Grad 2, aus der Studie SPOTLIGHT den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). Die Bestimmung der CLDN18.2-Expression gehört jetzt zur Standarddiagnostik bei Pat. mit fortgeschrittenem, inoperablem Adenokarzinom von Magen und gastroösophagealem Übergang. Bei CLDN18.2-Positivität, definiert als ≥ 75% der Tumorzellen färben positiv für CLDN18.2 mit einem Immunhistochemiescore 2+ oder 3+, verbessert die Hinzunahme von Zolbetuximab zur Standardchemotherapie die Prognose.	
2. Einleitung Das Magenkarzinom gehört zu den häufigen malignen Erkrankungen. Wie in anderen Teilen der westlichen Welt nimmt die Inzidenz auch in Deutschland in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich ab. Im Gegensatz dazu nahm die Häuigkeit der Adenokarzinome des gastro-ösophagealen Übergangs (AEG) in den vergangenen vier Jahrzehnten dramatisch zu. Männer sind beim Magenkarzinom doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Beim AEG ist die höhere Prävalenz von Männern noch deutlich stärker ausgeprägt. Die Prognose der Pat. wird vor allem vom Stadium, aber auch von Histologie, Allgemeinzustand und Komorbidität bestimmt.	Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Die Prognose der Pat. wird vor allem vom Stadium, aber auch von Histologie, Allgemeinzustand und Komorbidität bestimmt. In frühen und lokal begrenzten Stadien ist der Therapieanspruch kurativ, im metastasierten Stadium besteht nach dem heutigen Stand des Wissens keine kurative Therapieoption [1-3]. Vor Einleitung einer systemischen Therapie im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium war bisher in der Standarddiagnostik die Befundung von HER2, PD-L1 Combined Positivity Score (CPS) und Mismatch-Repair-Enzymen (bzw. Mikrosatelliteninstabilität).	
3. Stand des Wissens Ein aktueller Therapiealgorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt. ***Abbildung 1: Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms [2]***  	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

<table>
<tr><th>Allgemeine Anmerkung</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td>
Die Bestimmung von Claudin 18.2 war bisher nicht Therapie-steuernd und gehörte nicht zur Diagnostik. Dies hat sich mit Zulassung von Zolbetuximab geändert; der aktualisierte Therapiealgorithmus ist kurz vor Publikation und beinhaltet die routinemäßige Bestimmung des Claudin 18.2 (CLDN18.2) Status und die daraus abgeleitete Empfehlung zur Behandlung mit Zolbetuximab in Ergänzung zu FOLFOX oder CapOx . Claudine sind Moleküle in den Verbindungszonen (tight junctions) zwischen Zellen. Aufgaben sind Regulation der Permeabilität, der Barrierefunktion und der Polarität epithelialer Zellschichten. CLDN18.2 ist physiologisch nur in den Mukosazellen des Magens nachweisbar, pathologisch auch beim Adenokarzinom des Magens. Der Expressionsgrad von CLDN18.2 zeigt große interindividuelle Variabilität. Eine Expression im Bereich ≥ 75% der Tumorzellen findet sich etwa bei einem Drittel der Pat.

Zolbetuximab ist ein chimärer monoklonaler IgG1-Antikörper, der an CLDN18.2 bindet und damit eine antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC) und komplementabhängige Zytotoxizität induziert.

Daten aus Phase-III-Studien zur Kombination von Zolbetuximab mit Chemotherapie in der Erstlinientherapie des CLDN18.2-positiven Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Therapie mit Zolbetuximab in Kombination mit Chemotherapie bei Pat. mit CLDN18.2+ Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs
<table>
<tr><th>Studie</th><th>Risikogruppe</th><th>Kontrolle</th><th>Neue Therapie</th><th>N[1]</th><th>RR[2]</th><th>PFÜ[3]
(HR[4])</th><th>ÜLZ[5]
(HR[3])</th></tr>
<tr><td>GLOW [4], Dossier</td><td>fortgeschritten nicht resezierbar, oder metastasiert, HER2-, CLDN18.2+</td><td>CAPOX + Placebo</td><td>CAPOX + Zolbetuximab</td><td>507</td><td>40,3[6] vs 42,5

n. s.[8]</td><td>6,8 vs 8,2
0,689[7]
p = 0,0009</td><td>12,2 vs 14,3
0,763
p = 0,0094</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
</table>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
SPOTLIGHT [5], Dossier	**fortgeschritten nicht resezierbar, oder metastasiert, HER2-, CLDN18.2+**	**mFOLFOX6 + Placebo**	**mFOLFOX6 + Zolbetuximab**	**565**	**48[6] vs 48** **n. s.**	**8,9 vs 11,0** **0,734[7]** **p = 0,0048**	**15,6 vs 18,2** **0,784** **p = 0,0149**	

[1] N - Anzahl Pat.; [2] RR - Remissionsrate in %; [3] PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; [4] HR - Hazard Ratio; [5] ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; [6] **Ergebnis für Kontrolle**, **Ergebnis für neue Therapie**; [7] **Hazard Ratio für neue Therapie**; [8] n.s. – nicht signifikant;

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Zolbetuximab **4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)** Standard in der Erstlinienchemotherapie des fortgeschrittenen nichtresezierbaren oder metastasierten Adenokarzinoms von Magen oder gastroösophagealem Übergang ist eine Chemotherapie-Doublette. Diese beinhaltet • Fluoropyrimidin: 5-FU, Capecitabin • Platin: Cisplatin, Oxaliplatin (im deutschen Versorgungsalltag weit überwiegend Oxaliplatin aufgrund der besseren Verträglichkeit und leichteren Applizierbarkeit bei gleicher Effizienz) Wir beschränken uns bei Präsentation und Diskussion der Ergebnisse auf die beiden Studien GLOW und SPOTLIGHT, bei denen der Kontrollarm dem aktuellen deutschen Versorgungskontext entspricht.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.
	4. 2. Studien Basis der frühen Nutzenbewertung im Dossier des pU sind drei internationale, randomisierte Studien: - GLOW: Phase-III-Studie, Placebo-kontrolliert, Komparator: CAPOX (Capecitabin / Oxaliplatin); keine deutschen Zentren beteiligt [4]	*Studie GLOW* Bei der Studie GLOW handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von Zolbetuximab in Kombination mit Capecitabin und Oxaliplatin (CAPOX) gegenüber Placebo in Kombination mit CAPOX.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	- SPOTLIGHT: Phase-II-Studie, Placebo-kontrolliert, Komparator: mFOLFOX6 (5-Fluoropyrimidin, Folinsäure, Oxaplatin); deutsche Zentren beteiligt [5] - FAST: Phase-II-Studie, offen, Komparator: EOC (Epirubicin, Oxaliplatin, Capecitabin), deutsche Zentren beteiligt [6]	Es wurden 254 Personen in den Interventionsarm (Zolbetuximab + CAPOX) und 253 Personen in den Kontrollarm (Placebo + CAPOX) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach „Region“ (Asien; Nicht-Asien), „Anzahl der Organe mit Metastasen“ (0–2; ≥ 3) und „Vorherige Gastrektomie“ (ja; nein). Die Baseline-Charakteristika waren zwischen den Behandlungsarmen weitestgehend ausbalanciert. Die Dosierung von Zolbetuximab entspricht in beiden Studien der empfohlenen Dosis gemäß Fachinformation. Die Behandlung mit Zolbetuximab sollte bis Tumorprogression, Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, inakzeptabler Toxizität, Rückzug der Einverständniserklärung, Entscheidung des ärztlichen Prüfpersonals, „Lost to Follow-up“ oder Studienende erfolgen. Alle Personen des Interventionsarms und 98,4 % des Kontrollarms haben mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten. Somit weicht die Sicherheitspopulation geringfügig von der ITT-Population ab.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Die Studie wurde in Studienzentren in Europa, Nord- und Südamerika sowie Asien durchgeführt; ein deutsches Studienzentrum war nicht beteiligt. Primärer Endpunkt der Studie war das Progressionsfreie Überleben (PFS). Weitere Endpunkte waren das Gesamtüberleben sowie Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 12.01.2024 herangezogen. *Studie SPOTLIGHT* Bei der Studie SPOTLIGHT handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von Zolbetuximab in Kombination mit Oxaliplatin, 5-Fluorouracil und Folinsäure (modifiziertes FOLFOX-6-Schema; mFOLOFX6) gegenüber Placebo in Kombination mit mFOLFOX6. Es wurden 283 Personen in den Interventionsarm (Zolbetuximab + mFOLFOX6) und 282 Personen in den Kontrollarm (Placebo + mFOLFOX6)

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach „Region“ (Asien; Nicht-Asien), „Anzahl der Organe mit Metastasen“ (0–2; ≥ 3) und „Vorherige Gastrektomie“ (ja; nein). Die Baseline-Charakteristika waren zwischen den Behandlungsarmen weitestgehend ausbalanciert. Die Behandlung mit Zolbetuximab sollte bis Tumorprogression, Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, inakzeptabler Toxizität, Rückzug der Einverständniserklärung, Entscheidung des ärztlichen Prüfpersonals, „Lost to Follow-up“ oder Studienende erfolgen. Jeweils 98,6 % der Personen des Interventions- und des Kontrollarms haben mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten. Somit weicht die Sicherheitspopulation in beiden Armen geringfügig von der ITT-Population ab. Die Studie wurde in Studienzentren in Europa, Nord- und Südamerika, Australien sowie Asien durchgeführt; 11 Studienzentren befanden sich in Deutschland.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Primärer Endpunkt der Studie war das Progressionsfreie Überleben (PFS). Weitere Endpunkte waren das Gesamtüberleben sowie Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 08.09.2023 herangezogen. *Studie FAST* Bei der Studie FAST handelt es sich um eine offene, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Zolbetuximab in Kombination mit Epirubicin, Oxaliplatin und Capecitabin (EOX) gegenüber Placebo in Kombination mit EOX. Die Studie wird für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da unklar ist, ob die Population dem Anwendungsgebiet entspricht. Zolbetuximab ist für Patientinnen und Patienten mit HER2-negativen Adenokarzinomen des Magens und des GEJ zugelassen, deren Tumore CLDN-18.2-positiv sind. Da die Studienpopulation bei der

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Studie FAST umfassender als das Anwendungsgebiet war, bildete der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die modifizierte ITT-Population (mITT) mit Kriterien analog zum Anwendungsgebiet ab. Ausgeschlossen wurden u.a. Patientinnen und Patienten mit positivem HER2-Status; Patientinnen und Patienten mit einem unbekannten HER2-Status wurden nicht ausgeschlossen. Bei insgesamt 88 % der mITT-Population der Studie FAST fehlten Angaben zum HER2-Status. Im Rahmen der Nutzenbewertung hat der G-BA unter Heranziehung epidemiologischer Daten zur Verteilung des HER2-Status eine Abschätzung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs vorgenommen. Im Ergebnis wurde festgestellt, dass ein positiver HER2-Status nicht so selten ist, dass sicher davon ausgegangen werden kann, dass der Anteil an HER2-negativen Personen in der Studie FAST bei mindestens 80 % liegt.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer weitere Angaben zum Anteil an HER2-positiven Patientinnen und Patienten in anderen Studien nachgereicht. Diese waren jedoch nicht systematisch recherchiert. Relevante Informationen zu den Patientinnen und Patienten der FAST-Studie, die einen unbekannten HER2-Status aufwiesen, wurden nicht nachgereicht. Es kann daher weiterhin nicht sicher davon ausgegangen werden, dass der Anteil an HER2-negativen Personen in der Studie FAST bei mindestens 80 % liegt.
	4. 3. Endpunkte **4. 3. 1. Überlebenszeit** Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat. mit rezidiviertem/refraktärem Magenkarzinom. Die Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte von GLOW und SPOTLIGHT. Die Hinzunahme von Zolbetuximab führte zur signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Der Effekt ist nachhaltig: In SPOTLIGHT lag der Anteil von überlebenden Pat. nach 36 Monaten bei 20,9% im Zolbetuximab- und bei 13,7% im Placebo-Arm, in GLOW bei 18,3% vs 7,9%.	<u>Mortalität</u> Das Gesamtüberleben ist in den Studie GLOW und SPOTLIGHT operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache oder Studienende. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in den Studien GLOW und SPOTLIGHT sowie der Meta-Analyse dieser beiden Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Das Ausmaß der erzielten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine relevante, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung bewertet.
	4. 3. 2. Morbidität Das progressionsfreie Überleben (PFÜ) war primärer Endpunkt in beiden Studien. Hier wurde das PFÜ in GLOW im Median um 1,4 Monate (HR 0,689) und in SPOTLIGHT im Median um 2,1 Monate (HR 0,734) verlängert. Beide Unterschiede sind statistisch signifikant zugunsten des Zolbetuximab-Arms. Die radiologischen Ansprechraten lagen bei 42,5 bzw. 48%, sie waren nicht unterschiedlich zwischen Zolbetuximab- und Placebo-Arm.	*Progressionsfreies Überleben* Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde in den Studien GLOW und SPOTLIGHT operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Eintreten einer radiologischen Krankheitsprogression oder bis zum Tod aus jeglichem Grund. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte durch Prüfärztinnen und Prüfärzte vor Ort und wurde anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1 beurteilt. Für den Endpunkt PFS zeigt sich sowohl in der Studie GLOW als auch in der Studie SPOTLIGHT ein statistisch signifikanter Vorteil von Zolbetuximab in Kombination CAPOX (Studie GLOW) bzw. mFOLFOX6 (Studie SPOTLIGHT). Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST Version 1.1-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.
	4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome wurden mittels des validierten Fragebogens EORTC-QLQ-C30 ermittelt. Hier zeigen sich nur wenige Veränderungen. Insbesondere in den generischen Skalen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.	<u>Lebensqualität</u> *EORTC QLQ-C30* Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des Instruments EORTC QLQ-C30 erhoben Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Ereigniszeitanalysen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung vor.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Die Ergebnisse werden aufgrund geringer Rücklaufquoten zu Behandlungsende (< 70 %) und in der Nachbeobachtungsphase (30- und 90-Tage-Follow-up) nicht dargestellt. Darüber hinaus liegen keine Angaben zu Zensierungsgründen vor (detaillierte Darstellung im Abschnitt zur Symptomatik).
	4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen Schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 traten in SPOTLIGHT bei 87% im Zolbetuximab-Arm vs 78% im Placebo-Arm auf. Häufiger unter Zolbetuximab waren Übelkeit, Erbrechen und Appetitlosigkeit. Die Therapieabbruchrate aufgrund der Nebenwirkungen bei Zolbetuximab lag bei 20%, bei Placebo bei 11% [5]. Schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 traten in GLOW bei 82,8% im Zolbetuximab-Arm vs 69,9% im Placebo-Arm auf.	<u>Nebenwirkungen</u> *Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt* In den Studien GLOW und SPOTLIGHT traten in beiden Studienarmen bei nahezu allen Patientinnen UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt. *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)* Für den Endpunkt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)*

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich in der Studie SPOTLIGHT sowie in der Meta-Analyse der Studien GLOW und SPOTLIGHT ein statistisch signifikanter Unterschied zu Nachteil von Zolbetuximab in Kombination mit mFOLFOX6 bzw. Chemotherapie. *Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen* Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Meta-Analyse der Studien GLOW und SPOTLIGHT ein statistisch signifikanter Unterschied zu Nachteil von Zolbetuximab in Kombination mit Chemotherapie. *Spezifische UE* Im Detail zeigen sich bei den schweren UEs (mit einer Inzidenz ≥ 5 % oder ≥ 10 Personen in mind. einem Studienarm) im Interventionsarm statistisch signifikante Nachteile bei „Neutropenie, PT“ (Studie GLOW), „Appetit vermindert, PT“ (Studie GLOW und Meta-Analyse), „Hypoalbuminämie, PT“ (Studie SPOTLIGHT) „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, SOC“, „Asthenie, PT“ ,

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		„Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, SOC“ (jeweils Studie SPOTLIGHT und Meta-Analyse), „Übelkeit, PT“, „Erbrechen, PT“ (jeweils Studien GLOW und SPOTLIGHT sowie Meta-Analyse), sowie „Gefäßerkrankungen, SOC“ (Meta-Analyse) auf. Ein statistisch signifikanter Vorteil im Interventionsarm trat bei „Alanin-Aminotransferase erhöht, PT“ (Studie SPOTLIGHT und Meta-Analyse) auf. Bei den SUEs (mit einer Inzidenz ≥ 5 % oder ≥ 10 Personen in mind. einem Studienarm) zeigen sich statistisch signifikante Nachteile im Interventionsarm bei „Verletzung, Vergiftung u. durch Eingriffe bedingte Komplikationen, SOC“ (Meta-Analyse) und „Appetit vermindert, PT“ (Studie GLOW) sowie statistisch signifikante Vorteile bei „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, SOC“ (Studie GLOW). Bei den UEs von besonderem Interesse zeigen sich statistisch signifikante Nachteile im Interventionsarm bei „Übelkeit (UE unabhängig vom Schweregrad)“, „Übelkeit (schwere UE)“,

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		„Erbrechen (UE unabhängig vom Schweregrad)“, „Erbrechen (schwere UE)“, „Infusionsbedingte Reaktionen (UE unabhängig vom Schweregrad)“, „Infusionsbedingte Reaktionen (schwere UE, CTCAE-Grad ≥ 3)“, „Infusionsbedingte Reaktionen (SUE)“ (jeweils Studien GLOW und SPOTLIGHT sowie Meta-Analyse) und „Abdominalschmerz (schwere UE)“ (Studie SPOTLIGHT). *Fazit zu Nebenwirkungen* In der Gesamtbetrachtung ergeben sich hinsichtlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen für Zolbetuximab in Kombination fluoropyrimidin- und platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Placebo in Kombination fluoropyrimidin- und platinhaltiger Chemotherapie in der Studie SPOTLIGHT Nachteile bei den schweren UEs, in der Meta-Analyse Nachteile bei den schweren UEs sowie bei Abbruch wegen UEs. Im Detail liegen Nachteile sowie einzelne Vorteile bei spezifischen UEs vor.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 4. Bericht des G-BA Der Bericht des IQWiG ist deskriptiv. Im Unterschied zum Dossier der pU beschränkt sich der Bericht auf die Studien GLOW und SPOTLIGHT. In der deskriptiven Zusammenfassung werden in beiden Studien signifikante Unterschiede zu.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.
	5. Kombinationstherapie Zolbetuximab wird regelhaft in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-haltigen Chemotherapie eingesetzt, nicht mit einem „neuen“ Arzneimittel.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.
	6. Klinische Bewertung des Nutzens Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Zolbetuximab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ESMO-MCBS v1.1 Zolbetuximab GLOW 2 [7] SPOTLIGHT 4 [8].	
	7. Diskussion Diese frühen Nutzenbewertung von Zolbetuximab in Kombination mit Chemotherapie in der Erstlinientherapie von Pat. mit HER2-, CLDN18.2+, fortgeschrittenem/nicht resezierbarem oder metastasiertem Adenokarzinom von Magen oder gastroösophagealem Übergang folgt den Regelungen der Bewertung von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen. <u>Studien</u> Es liegen erfreulicherweise Daten aus drei randomisierten Studien vor, zwei wurden mit intensiver deutscher Beteiligung konzipiert und durchgeführt. Allerdings hatte die erste dieser Studien, die randomisierte Phase-II-Studie FAST die Chemotherapie Epirubicin/Oxaliplatin/Capecitabin als Chemotherapie-Basis. Diese Kombination wird heute nicht mehr in den in Deutschland gültigen Leitlinien empfohlen, war zum zeitpunkt der Durchführung der FAST Studie jedoch ein international empfohlener Standard.	Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutischen Unternehmer Ergebnisse aus der Phase-III-Studie GLOW und der offenen Phase-II-Studie FAST sowie ergänzend aus der Phase-III-Studie SPOTLIGHT vor. Die Studie GLOW und die ergänzend dargestellte Studie SPOTLIGHT werden in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Zudem hat der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eine Meta-Analyse nachgereicht, welche ebenso für die

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die beiden Phase-III-Studien GLOW und SPOTLIGHT entsprechen in ihren Kontrollarmen dem deutschen Versorgungskontext. In der Metaanalyse des pharmazeutischen Unternehmers wird eine Metaanalyse allerdings nur von GLOW und FAST vorgelegt. <u>Endpunkte</u> Entscheidender Endpunkt bei dieser Indikation ist die Gesamtüberlebenszeit. Sie wird in den beiden relevanten Studien signifikant verlängert. In GLOW ist die mediane Gesamtüberlebenszeit in beiden Studienarmen kürzer als in SPOTLIGHT. Das ist wahrscheinlich Folge von Unterschieden der Patientenkollektive in den beteiligten Ländern einschl. Verfügbarkeit von Zweit- und Drittlinientherapien. Klinisch relevant ist nicht nur die Verlängerung der medianen Überlebenszeit, sondern auch die Nachhaltigkeit der Effekte über bis zu 3 Jahre. <u>Nebenwirkungen und Lebensqualität</u> Zolbetuximab führte in SPOTLIGHT zu einer leichten Erhöhung der Rate schwerer unerwünschter Ereignisse, nicht in GLOW. Die führenden Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Appetitlosigkeit treten vor allem in den ersten Therapiezyklen auf und lassen dann nach.	Nutzenbewertung berücksichtig wird. Die im Dossier dargestellte Studie FAST wird für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da unklar ist, ob die Population dem Anwendungsgebiet entspricht. <u>Gesamtbewertung / Fazit</u> Für die Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse aus den doppelblinden, Placebo kontrollierten Phase-III-Studien GLOW und SPOTLIGHT sowie einer Meta-Analyse dieser beiden Studien vor. In der Studie GLOW wurde Zolbetuximab in Kombination mit Capecitabin in Kombination mit Oxaliplatin (CAPOX) mit Placebo in Kombination mit CAPOX und in der Studie SPOTLIGHT Zolbetuximab in Kombination mit Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure (mFOLFOX6) mit Placebo in Kombination mit mFOLFOX6 verglichen. Es liegen jeweils Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Zolbetuximab in Kombination mit CAPOX bzw.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Lebensqualität war in den beiden Studienarmen jeweils stabil und wurde durch die Nebenwirkungen von Zolbetuximab nicht signifikant beeinträchtigt. Die diesbezüglichen Daten von GLOW und SPOTLIGHT sind in einer aktuellen Metaanalyse zusammengefasst [9]. <u>Fazit</u> Die Bestimmung von CLDN18.2 gehört jetzt zur Standarddiagnostik bei Pat. mit fortgeschrittenem, inoperablem Adenokarzinom von Magen und gastroösophagealem Übergang. Zolbetuximab verlängert die progressionsfreie und die Gesamtüberlebenszeit. Die Wirksamkeit wird, vor allem aufgrund ihrer Nachhaltigkeit, als klinisch relevant eingeschätzt. Die Daten zeigen eine etwa doppelt so hohe Überlebenswahrscheinlichkeit nach 3 Jahren in den Zolbetuximab-behandelten Patientengruppen.	mFOLFOX6. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine relevante, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung bewertet. Hinsichtlich der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine bewertbaren Daten vor. Bei den Nebenwirkungen zeigen sich für Zolbetuximab in Kombination fluoropyrimidin- und platinhaltiger Chemotherapie in der Studie SPOTLIGHT Nachteile bei den schweren UEs und in der Meta-Analyse Nachteile bei den schweren UEs sowie bei Abbruch wegen UEs. In Detail zeigen sich in den Studien GLOW und SPOTLIGHT sowie der Meta-Analyse überwiegend Nachteile bei spezifischen UEs. In der Gesamtbetrachtung stehen dem positiven Effekt beim Gesamtüberleben Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. Diese Nachteile stellen das Ausmaß der Verbesserung beim Gesamtüberleben nicht infrage. Hinsichtlich der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine bewertbaren Daten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		vor. Insgesamt wird daher ein geringer Zusatznutzen festgestellt.

Literaturverzeichnis

1. AWMF S3 Leitlinie: Magenkarzinom - Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs. 2019. http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-009OL.html
2. Lordick F et al.: Magenkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status März 2025. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html
3. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S et al.: Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 33:1005-1020, 2022. DOI:10.1016/j.annonc.2022.07.004
4. Sahin U, Türeci Ö, Manikhas G et al.: FAST: a randomised phase II study of zolbetuximab (IMAB362) plus EOX versus EOX alone for first-line treatment of advanced CLDN18.2-positive gastric and gastro-oesophageal adenocarcinoma. Ann Oncol 32:609-619, 2021. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.02.005
5. Shitara K, Lordick F, Bang YJ et al. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet 401:1655-1668, 2023. DOI:10.1016/S0140-6736(23)00620-7
6. Shah MA, Shitara K, Ajani JA et al. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial. Nat Med 29:2133-2141, 2023. DOI:10.1038/s41591-023-02465-7
7. ESMO-MCBS Scorecards | ESMO
8. ESMO-MCBS Scorecards | ESMO
9. Lordick F, van Cutsem E, Shitara K et al.: Health-related quality of life in patients with CLDN18.2-positive, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the SPOTLIGHT and GLOW clinical trials. ESMO Open 9:103663, 2024. DOI: 10.1016/j.esmoop.2024.103663

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung

des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Zolbetuximab

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 10. März 2025

von 10.00.MM Uhr bis 10.49 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Astellas Pharma GmbH**:

Herr Dr. Felder

Herr Prof. Dr. Ruof

Herr Dr. Sippel

Herr Dr. Heisser

Angemeldeter Teilnehmender der **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie e. V. (AIO)**:

Herr Prof. Dr. Lordick

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e. V. (DGVS)**:

Herr Prof. Dr. Quante

Herr Prof. Dr. Möhler

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Frau Kadow

Frau Cvejic

Angemeldete Teilnehmende der Firma **BeiGene Germany GmbH**:

Frau Dr. Reinart

Herr Dr. Pägelow

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH**:

Frau Servatius

Herr Siegmeier

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Gilead Sciences GmbH**:

Frau Dr. Prasad

Herr Dr. Hack

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau Dr. Kopke

Frau Hülsmann

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Montag, Anhörungstag. Wir beginnen mit Zolbetuximab, ein Orphan, das markteingeführt wird. Basis der heutigen Anhörung ist die Dosierbewertung der Fachberatung Medizin vom 23. Januar dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Astellas Pharma GmbH, als Fachgesellschaften die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, als weitere pharmazeutische Unternehmer Amgen, AstraZeneca, BeiGene, Gilead und MSD und als Verbände der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Astellas Pharma müssten anwesend sein Herr Dr. Felder, Herr Professor Dr. Ruof, Herr Dr. Sippel und Herr Dr. Heisser, für die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie Herr Professor Dr. Lordick, für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten Herr Professor Dr. Quante – er fehlt – und Herr Professor Dr. Möhler fehlt auch noch.

(Herr Prof. Dr. Lordick: Er hat sich entschuldigt. Er wird in der Klinik gebraucht.)

Alles klar. – Für MSD Sharp & Dohme Frau Kadow und Frau Cvejic, für BeiGene Germany Frau Dr. Reinart und Herr Dr. Pägelow, für Amgen Frau Servatius – sie fehlt – und Herr Siegmeier, für Gilead Sciences Frau Dr. Prasad und Herr Dr. Hack, für AstraZeneca Frau Dr. Kopke und Frau Hülsmann sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für Astellas? – Herr Dr. Felder, bitte, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Felder (Astellas): Genau, das mache ich. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte. Wir freuen uns, heute mit Ihnen über den Zusatznutzen von Zolbetuximab beim Claudin 18.2-positiven, HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs zu sprechen. Zu Beginn würde ich gerne unser Anhörungsteam kurz vorstellen: Mit mir anwesend sind Herr Professor Jörg Ruof für Themen zum Dossier, Herr Dr. Martin Sippel für medizinische Fragestellungen sowie Herr Dr. Thomas Heisser für methodische Themen. Mein Name ist Stephan Felder, und ich leite die Abteilung Value und HTA bei Astellas.

Nun gerne zum Inhaltlichen: Die Prognose des Magenkarzinoms ist mit einer krebsspezifischen Mortalität von 70 Prozent als sehr schlecht zu beurteilen. Schuld daran sind zum einen immer noch die häufig erst späte Diagnose und zum anderen die Aggressivität des Tumors mit sehr rascher Metastasierung. Trotz verbesserter Therapiekonzepte in der letzten Dekade liegt die Dreijahresüberlebensrate im Stadium IV gerade einmal bei etwa 10 Prozent. Gleichzeitig kommt hinzu, dass weiterhin ein relevanter Anteil an Patienten nicht zielgerichtet therapiert werden kann.

Mit Zolbetuximab steht nun erstmalig ein monoklonaler Antikörper zur Verfügung, der gegen das Protein Claudin 18.2 gerichtet ist. Die biomarkerbasierte Therapie eröffnet eine völlig neue Behandlungsmöglichkeit, auch und gerade für diejenigen Patienten, denen bislang keine zielgerichtete Therapie zur Verfügung stand. Die längerfristigen Überlebenschancen haben

sich unter Zolbetuximab signifikant verbessert und konnten über mehrere Studien hinweg reproduzierbar und konsistent nachgewiesen werden. Wir sprechen von insgesamt drei randomisierten kontrollierten Studien an über 1.000 Patienten, wodurch sich insbesondere für eine Orphanbewertung eine außergewöhnliche und auch sehr robuste Evidenzlage ergibt.

Wie in der Stellungnahme dargelegt, ist aus unserer Sicht in dieses Evidenzpaket ebenfalls die Studie FAST einzubeziehen, sodass sich die Quantifizierung des Zusatznutzens anhand einer Metaanalyse von drei hochwertig durchgeführten Studien vornehmen lässt. Zolbetuximab reduziert das Sterberisiko statistisch signifikant um 26 Prozent und führt zu einer deutlichen Steigerung der Überlebensraten. Die Dreijahresüberlebensrate ist mit etwa 19 Prozent unter Zolbetuximab nahezu doppelt so hoch wie im Kontrollarm sowie in den eingangs erwähnten Versorgungsdaten. Wir haben zudem die Überlebensraten zu den unterschiedlichen Zeitpunkten, das heißt, unter anderem zum Monat 12, 24, 36 auf Signifikanz getestet, die sich allesamt als statistisch signifikant vorteilhaft zugunsten von Zolbetuximab erwiesen haben. Dies stellt im Kontext der schwierigen palliativen Therapiesituation des fortgeschrittenen Magenkarzinoms eine große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar. Eine vergleichbare Schlussfolgerung findet sich auch im klinischen Kommentar des „Lancet“ zur Studie SPOTLIGHT, in dem die Beispiellosigkeit der Überlebensdaten einschließlich der damit verbundenen Hoffnung für die Patienten in der schweren Behandlungssituation hervorgehoben wird.

In diesem Kontext möchte ich gern noch einmal darauf hinweisen, dass die Ergebnisse zum Gesamtüberleben alle eine hohe Ergebnissicherheit aufweisen. Alle Studien sind im Einklang mit den höchsten Qualitätsstandards konzipiert und durchgeführt worden, und auch die Operationalisierung einschließlich Nachverfolgungsintervall und Zensierung ist konsistent zu vergleichbaren Studien im Anwendungsgebiet, die allesamt zu einem niedrigen Verzerrungspotenzial geführt haben. Wir haben alle Unklarheiten zur Aussagesicherheit des Gesamtüberlebens im Rahmen der Stellungnahme noch einmal umfassend adressiert und ausgeräumt.

Ferner bleiben unter Zolbetuximab auch der Gesundheitszustand und die Lebensqualität erhalten. In Kombination mit einem handhabbaren Nebenwirkungsprofil wird folglich ein weiteres relevantes Therapieziel in dieser schwierigen Indikation erreicht. Das Nebenwirkungsprofil würde ich gerne noch kurz einordnen: Die auftretenden unerwünschten Ereignisse sind im Anwendungsgebiet bereits bekannt, therapeutisch handhabbar und waren im Studienverlauf überwiegend temporär. Die Komplexität des Nebenwirkungsprofils wird also durch die zusätzliche Gabe von Zolbetuximab nicht weiter gesteigert. Gleichzeitig ist das Nebenwirkungsprofil im Kontext der nahezu Verdopplung der Dreijahresüberlebensraten bei diesem schwer zu behandelnden Patientenkollektiv zu betrachten.

In der Gesamtschau lässt sich daher eine nachhaltige und deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens durch Zolbetuximab feststellen. Die erzielten, klinisch hochrelevanten und aussagekräftigen Ergebnisse zum Gesamt- und progressionsfreien Überleben überwiegen in dieser besonderen Therapiesituation die temporär erhöht auftretenden Raten an gastrointestinalen UE deutlich. Daher liegt basierend auf den durchgeführten Metaanalysen und unabhängig von der Wahl der Studien ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor. – Vielen Dank, und nun freuen wir uns auf die gemeinsame Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Felder, für diese Einführung. Herr Professor Quante ist mittlerweile auch zu uns gestoßen, und meine erste Frage geht an die beiden Kliniker. Sie haben es gerade angesprochen: Nebenwirkungen versus Verlängerung des Überlebens. Wir sehen, dass wir im EPAR eine Divergent Position dargestellt haben. Hier wird zumindest von einem Mitglied des CHMP darauf hingewiesen, dass die gepoolten Ergebnisse der Zulassungsstudie im Prinzip nur auf einen relativ geringen Gesamtüberlebensvorteil schließen lassen. Es wird nicht davon ausgegangen, bezogen auf dieses Einzelvotum, dass der

Nutzen die Risiken in dieser palliativen Situation überwiegt. Es wird darauf hingewiesen, dass die beobachtete Toxizität die Lebensqualität erheblich beeinträchtige und dass möglicherweise Patienten geschädigt würden und eine intensive Prämedikation erforderlich ist. Das waren Punkte, die Sie gerade relativiert haben, Herr Felder.

Dann wird darauf hingewiesen, und das ist der spannende Punkt, dass unklar sei, welchen Nutzen die Therapie für die EU-Bevölkerung habe; denn die Subgruppenanalysen würden keinen PFS- und OS-Vorteil in der Untergruppe der kaukasischen Patienten zeigen. Hier wird auf möglicherweise bestehende Verträglichkeitsprobleme hingewiesen, und da ist die entscheidende Frage an die Kliniker: Wie sehen Sie das?

Wir haben in den Stellungnahmen übereinstimmend gesehen, dass darauf hingewiesen wird, dass Sie von einer beträchtlichen Verlängerung des Überlebens ausgehen. Ich gehe davon aus, dass sich das auch auf die von Ihnen behandelten kaukasischen Patienten bezieht. Können Sie erläutern, wie Sie zu dieser divergenten Position, die im EPAR dargestellt ist, stehen und wie Sie die Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Zolbetuximab einordnen? Denn für die vorliegende Nutzenbewertung waren die Auswertungen des pharmazeutischen Unternehmers zu den Nebenwirkungen nicht bewertbar. Vor dem Hintergrund haben wir ein entscheidendes Problem und eine entscheidende Fragestellung, über die wir uns unterhalten müssen. Ich weiß nicht, wer beginnen möchte, Herr Professor Quante oder Herr Professor Lordick. Ich würde das Ihnen überlassen.

Herr Prof. Dr. Lordick (AIO): Ich kann gerne starten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Lordick (AIO): Das ist, glaube ich, ein ganz wichtiger Punkt. Es ist Fakt, dass Zolbetuximab emetogen ist. Darunter verstehen wir die Auslösung von Übelkeit und Erbrechen. Das zeigen nicht nur die Daten. Das kann ich auch bestätigen. Ich bin insofern, sagen wir einmal, in dieser Diskussion beeinflusst, weil ich dieses Medikament praktisch von den ersten Anwendungen her begleitet habe. Das ist ein in Deutschland entwickelter Wirkstoff, und ich kenne den seit über zehn Jahren als Monotherapie und über die zuletzt genannten Phase II- und Phase III-Studien. Es ist ein Fakt, dass dieses Medikament Übelkeit und Erbrechen hervorruft. Es zeigt sich auch in den Daten, anhand derer man sieht, dass bei Übelkeit und Erbrechen schon 10 Prozent oder teilweise auch mehr Ereignisse berichtet werden. Ich nehme dieses Problem sehr ernst. Wir wenden die Substanz mittlerweile an und beachten diese Nebenwirkungen ganz hochgradig.

Ich glaube, es ist wichtig zu sagen, wir haben in der Entwicklung dieser Substanz eine Sache nicht so gemacht, wie wir es heute machen, nämlich einen maximalen Schutz vor Übelkeit und Erbrechen einzusetzen. Dafür gibt es einen fachlichen Hintergrund. Man dachte ursprünglich, wenn man Kortison, was ein immunsupprimierendes Medikament ist, einsetzt, dass das die Wirksamkeit von Zolbetuximab verhindern könnte. Dadurch sind viele Patienten in den Studien nicht mit dem optimalen Schutz vor Übelkeit und Erbrechen behandelt worden, der nun einmal Kortison beinhaltet. Mittlerweile sind Analysen vorgelegt, die zeigen, wenn ein optimaler Schutz vor Übelkeit und Erbrechen gewährleistet ist, dann brechen deutlich weniger Patienten die Behandlung ab, und dann sind auch die Überlebensergebnisse der mit Zolbetuximab behandelten Patienten besser. Das ist mittlerweile durch sekundäre Analysen belegt worden, sodass wir im Alltag den optimalen Schutz vor Übelkeit und Erbrechen durchführen, wie das in den internationalen und nationalen Leitlinien empfohlen ist. Wir wenden die Medikamente an, die man bei hochemetogenen Therapien anwendet. Wir haben gelernt, damit umzugehen.

Der zweite Punkt ist auch ganz wichtig zu sagen: Übelkeit und Erbrechen treten häufig auf, sind aber im Regelfall nach der ersten, zweiten Anwendung deutlich abfallend. Das Ausmaß von Übelkeit und Erbrechen ist zum Beispiel bei einer dritten oder vierten Anwendung von Zolbetuximab bei Weitem nicht mehr so häufig und nicht mehr so stark wie bei den ersten

Anwendungen, sodass sich dieses Problem eigentlich auf die ersten Behandlungswochen bezieht. Ich glaube schon, dass das sehr wichtig zu wissen ist. Wir wissen, dass in den Studien 20 Prozent der mit Zolbetuximab behandelten Patienten die Behandlung abgebrochen haben und dass dieser Anteil bei Patienten im kaukasischen Raum höher war als bei Patienten im ostasiatischen Raum.

Was wir aus all diesen Beobachtungen gelernt haben, ist, dass wir uns sehr um die Patienten kümmern müssen, um sie vor Übelkeit und Erbrechen zu schützen. Wenn das gelingt und man bringt sie über diese vielleicht schwierige erste, zweite Anwendung, dann leiden sie unter dieser Nebenwirkung deutlich weniger und können von den nachweislichen Effekten dieser Behandlung profitieren.

Die Subgruppenanalysen zu den kaukasischen Patienten sind mir bekannt. Vielleicht eine analytische Sicht darauf: Das sind keine ausreichend gepowerten Subgruppenanalysen. Wir können daraus keine wissenschaftlich fundierten Folgerungen ziehen, ob es wirklich an der Zuordnung zur kaukasischen Masse liegt, dass sie nicht profitieren. Wir glauben eher, dass hier andere Effekte, wie zum Beispiel Therapieabbrüche hineinspielen.

Vielleicht noch ein Satz zur Lebensqualität: Dass die Lebensqualität so entscheidend negativ beeinflusst wird, dass Patienten womöglich von der Verlängerung des Überlebens keinen Nutzen haben, weil sie die ganze Zeit nur an Nebenwirkungen leiden, das ist widerlegt. Wir haben eine Lebensqualitätsanalyse zum Beispiel zur kleineren FAST-Studie gemacht, wo wir sogar eine deutlich überlegene Lebensqualität und einen längeren Erhalt feststellen. Wir haben eine Publikation zu den beiden Phase-III-Studien GLOW und SPOTLIGHT durchgeführt, in der wir sehen können, dass die Lebensqualität zumindest nicht negativ beeinträchtigt wird, außer in dieser Subanalyse Übelkeit und Erbrechen, in der sich die Effekte zeigen, die wir aus dem Nebenwirkungsprofil erwarten.

Es tut mir leid, wenn ich das jetzt relativ lang ausgeführt habe, aber es ist ein absolut relevanter Punkt, und ich glaube, der soll auch Beachtung finden. Aber er spricht für mich nicht dagegen, dieses Medikament bei dem Patientenkollektiv einzusetzen, das dafür durch die Biomarker-Analyse und andere Kriterien geeignet ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Lordick. Herr Professor Quante, haben Sie Ergänzungen, Anmerkungen, weitere Bemerkungen dazu?

Herr Prof. Dr. Quante (DGVS): Erst einmal Entschuldigung dafür, dass ich zu spät gekommen bin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Kein Problem.

Herr Prof. Dr. Quante (DGVS): Es gibt eigentlich nichts zu ergänzen. Ich würde gerne noch einmal hervorheben, was Herr Lordick am Anfang gesagt hat, dass nur 44 Prozent in SPOTLIGHT und 34 Prozent in GLOW die Steroide bekommen haben und dass das Patienten mit einem niedrigen CPS-Wert sind, also einem niedrigen Immun-Score, wo dieses Weglassen von Steroiden höchstwahrscheinlich keinen Einfluss auf die Immunantwort hat und dass man da durchaus die Steroide geben sollte und auch kann, ohne Angst zu haben, dass das die Immunantwort einschränkt. Sonst habe ich dem von Herrn Lordick Gesagten nichts hinzuzufügen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Quante. – Ich schaue in die Runde: Bänke, Patientenvertretung. Frau Weckwerth von der KBV. Bitte schön.

Frau Weckwerth: Guten Morgen! Ich habe eine Frage an den pU. Hier geht es um die Endpunkte der Morbidität und Lebensqualität, die wir uns aufgrund der Rücklaufquoten in der Nutzenbewertung nicht anschauen konnten. Ich wollte fragen, ob es in den Studien eventuell frühere prädefinierte Zeitpunkte gab, wo die Rücklaufquoten vielleicht noch höher sind, sodass man Rückschlüsse der Morbidität und Lebensqualität treffen könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Weckwerth. – Herr Dr. Heisser von Astellas dazu.

Herr Dr. Heisser (Astellas): Generell sind die Analysen im Dossier basierend auf einer etablierten Methodik. Wir machen eine Ereigniszeitanalyse, was im Kontext der Erkrankung zu betrachten ist. Wir müssen leider davon ausgehen, dass viele Patienten Progressionsereignisse haben. Dadurch fallen sie aus der Population der expected bzw. erwartbaren Fragebögen heraus. Sie beziehen sich vermutlich auf die geübte 70-Prozent-Regel. Da sehen wir in den ersten Zyklen durchaus einen Anteil, der dem entspricht. Leider ist das nicht bis zum Studienende durchgehend auf diesem hohen Niveau. Das liegt an den erwartbaren Ereignissen. Wir haben auch dargestellt, was die Anteile wären, wenn man von den erwartbaren Fragebögen ausgeht – das ist auch für uns maßgeblich – und die Patienten betrachtet, die noch im Kollektiv der Patienten sind, die kein Progressions- oder Todesereignis hatten. Da sehen wir tatsächlich bis zum Studienende hohe Rücklaufquoten. Insgesamt ergeben sich für uns keine Unterschiede in der Lebensqualität.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Weckwerth, hat Ihnen das geholfen oder nicht? Mir hat es nicht geholfen. Es gibt keine weiteren Zahlen.

Frau Weckwerth: Ja, das ist schade.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Haben Sie eine Nachfrage oder Frage beantwortet?

Frau Weckwerth: Nein, dazu habe ich keine weiteren Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann Frau Groß vom GKV-SV, danach Frau Gisbert-Miralles.

Frau Groß: Ich habe eine Frage zu Patientinnen und Patienten mit einem CPS-Wert ≥ 1 bzw. ≥ 5. In den Studien waren auch solche Patienten eingeschlossen, die für eine Therapie mit einem PD-L1-Inhibitor infrage kommen würden. Wie gehen Sie da in der Praxis vor? Welcher Biomarker ist für Sie leitend? Gibt es dann auch einen Cut-off-Wert, wo Sie eine Entscheidung treffen, welche Therapie die jeweils richtige ist? Die Claudin-Positivität schließt es nicht aus, dass auch ein CPS-Wert positiv ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Groß. Wer kann dazu etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Lordick (AIO): Ich sage gerne wieder etwas dazu; denn die Frage ist absolut relevant. Genau diese Frage, Frau Groß, diskutieren wir auch, wenn wir in unseren ärztlichen Fachkreisen die Daten im Moment diskutieren. Sie sprechen von einer Situation, die wir nicht selten, sondern jetzt immer wieder antreffen, dass es eine Expression von Claudin 18.2 und PD-L1 gibt. Jetzt ist der Schwellenwert für Claudin 18.2 aufgrund der Studiensystematik relativ hoch angesetzt. 75 Prozent der Tumorzellen müssen dieses Target exprimieren. Der Schwellenwert für die PD-L1-Expression, die die Indikation für die Immuncheckpoint-Inhibitoren darstellt, ist zumindest teilweise relativ niedrig angesetzt. Wir hatten einmal gestartet, als Nivolumab zugelassen wurde, mit dem CPS von 5, den wir als relevant erachtet haben, obwohl wir damals schon wussten, wenn der CPS höher ist, zum Beispiel 10, dann sind die Effekte für den Einsatz der Immuncheckpoint-Inhibitoren noch günstiger.

Dann gab es Studien, die die Indikation auch für ein CPS von 1 oder größer bereitet haben, sodass es tatsächlich Patienten gibt, bei denen theoretisch zwei unterschiedliche Therapien eingesetzt werden könnten. Das ist im Grunde eine für uns günstige Situation, weil wir damit die Wahl haben, und nicht jeder Patient ist für die eine oder für die andere Therapie gleichermaßen geeignet. Ich nenne Ihnen einmal Beispiele: Wir begegnen Patienten, die zum Beispiel eine rheumatische Erkrankung haben, und wir setzen nicht so gerne einen Immuncheckpoint-Inhibitor ein, weil wir damit die Rheumaformen steigern könnten. Dann haben wir einen Grund, auf das Zolbetuximab zu gehen.

Wir haben eine Patientin, ich nenne auch hier nur ein Beispiel, die vielleicht wirklich besondere Angst vor Übelkeit und Erbrechen hat, weil sie mit diesem Problem vielleicht schon

während der Schwangerschaft zu tun hatte. Da setzen wir gerne den Immuncheckpoint-Inhibitor ein, der diese spezifische Nebenwirkung nicht macht. Es ist immer gut, hier eine Wahl zu haben.

Auf den Biomarker schauen wir natürlich auch. Angesichts dessen, dass Immuncheckpoint-Inhibitoren bei einer niedrigen PD-L1-Expression, zum Beispiel 1, 2 oder 3, im CPS nach mittlerweile vorliegenden Daten keine starke Verbesserung des Effektes haben, kann das durchaus auch den entscheidenden Punkt geben, dass man sagt, bei sehr niedrigem CPS, aber gleichzeitigem Vorliegen der hohen Claudin 18.2-Expression kann das ein Argument sein, eher auf das Zolbetuximab zu gehen. Es ist kein Muss, denn wir haben dazu keine vergleichenden Daten, aber es geht in die Überlegungen ein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Lordick. – Herr Prof. Quante.

Herr Prof. Dr. Quante (DGVS): Ich sehe das identisch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Frau Groß, Frage beantwortet oder Nachfrage?

Frau Groß: Ja, vielleicht noch eine Nachfrage: Sie würden dann, ich sage einmal, ab CPS ≥ 5, eher die PD-L1-Positivität im Vordergrund sehen? Wäre das in etwa ein Cut-off-Wert?

Herr Prof. Dr. Lordick (AIO): Ich glaube, das ist so, wie das ganz viele sehen würden. Man kann auch ehrlicherweise sagen, so richtig überzeugt sind wir erst bei noch höheren CPS-Werten. Mittlerweile liegen Analysen vor, eine jüngste ESMO Open-Publikation, die auch für die CPS-Werte 1 bis 9 oder 5 bis 9 keine so starken Effekte aus den aggregierten Studien sieht. Aber trotzdem würden das viele in der Fachwelt im Moment ungefähr so sehen, wie Sie es gesagt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Prof. Lordick. – Herr Professor Quante, Sie haben mir im Kopf genickt.

Herr Prof. Dr. Quante (DGVS): Ich sehe das auch so. Es gibt eine Subgruppenanalyse in der SPOTLIGHT-Studie, die gezeigt hat, dass maximal 13 Prozent der Patienten ein CPS größer als 5 hatten, sodass das überhaupt nur einen Teil dieser Patienten betrifft und das für die unter 5 eine sehr attraktive Alternative darstellt. Ich sehe das im Gegensatz zur Pembrolizumab-Therapie genauso wie Herr Lordick.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Quante. – Frau Groß?

Frau Groß: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann Frau Gisbert-Miralles.

Frau Gisbert-Miralles: Ich habe Fragen an die Kliniker und den pU zu den patientenberichteten Endpunkten. Die Frage an die Kliniker lautet: Bei den patientenberichteten Endpunkten zu Symptomen und der Lebensqualität ist die Rücklaufquote zu Behandlungsende für uns zu gering. Ist davon auszugehen, dass zum Behandlungsende ein verschlechterter Gesundheitszustand wahrscheinlicher wird bzw. ein verschlechterter Gesundheitszustand zu einem Behandlungsende führen kann?

Herr Prof. Dr. Lordick (AIO): Das ist eine schwierige Frage. Sie ist ein wenig spekulativ, wenn das nicht ganz optimal dokumentiert ist. Aber was wir eigentlich über viele Studien, nicht nur in Bezug auf Zolbetuximab oder dieses Setting sehen, ist, dass die Verschlechterung des Gesundheitszustandes sehr stark in Korrelation mit der Entwicklung der Erkrankung steht. Das ist auch unser Alltag. Den Patienten geht es dann schlechter, wenn die Tumorerkrankung wieder zunimmt, ihre Aktivität zunimmt. Dann sind die Patienten müder, nehmen Gewicht ab, und es entstehen Symptome, die die Lebensqualität beeinträchtigen.

Umgekehrt, wie Sie es zum Schluss formuliert haben, dass eine Verschlechterung der Therapieverträglichkeit zum Abbruch der Therapie führt, sehen wir eigentlich am

Behandlungsende eher nicht. Es ist auch in den SPOTLIGHT- und GLOW-Studien zulässig gewesen, dass die Antikörpertherapie oder das besser verträgliche 5-FU weitergeführt und das schwere belastende Oxaliplatin herausgenommen wird. So machen wir das auch im Alltag, sodass wir versuchen, die Verträglichkeit der Therapie der Realität der Patienten anzupassen und sie über den Verlauf der Erkrankung nicht über das Maß, das notwendig ist, mit der Therapie zu belasten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Lordick. – Herr Quante?

Herr Prof. Dr. Quante (DGVS): Ich kann dem nichts hinzufügen. Ich kenne die spekulativen Daten oder die Auswertung nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann wieder Frau Gisbert-Miralles.

Frau Gisbert-Miralles: Nun folgt meine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: In der Stellungnahme haben Sie sich zu den PRO-Analysen geäußert und begründet, warum diese in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollten. Leider gehen Sie jedoch nicht auf die fehlenden Zensierungsgründe ein, die in der Nutzenbewertung angemerkt wurden. Wir bitten Sie, diese noch einmal zu äußern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für den pU? – Herr Heisser, bitte.

Herr Dr. Heisser (Astellas): Zensiert wurde, sofern nicht mehr erwartet wurde, dass ein Patient einen Fragebogen zurückgibt, und erwartet war ein Fragebogen bis zum Behandlungsende. Wir hatten danach noch zwei Visiten, wo auch die Endpunkte zur Lebensqualität und Morbidität erhoben wurden, bei den beiden Safety-Follow-up-Visiten. Dazu sind auch noch Daten da.

Wenn Sie erlauben, noch eine Anmerkung zu vorher: Ich hatte Frau Weckwerth, glaube ich, nicht richtig verstanden. Wir haben sowohl im Dossier als auch in der Stellungnahme die Verlaufskurven eingereicht. Wie ausgeführt sehen Sie in den ersten paar Zyklen noch hohe Rücklaufquoten in beiden Armen. Die Verlaufskurven legen auch nahe, dass die Veränderung zu Baseline in beiden Armen im Verhältnis steht, also gleich ist. Wir sehen da keine Unterschiede. Das können Sie sich noch einmal anschauen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Gisbert-Miralles, ist die Frage beantwortet? Eher nein.

Frau Gisbert-Miralles: Ich habe noch eine weitere Frage. Bei den Zensierungsgründen ist nur ersichtlich, wie viele Personen zensiert wurden, aber nicht zu welchen Zeitpunkten. Daher bitten wir Sie, wenn möglich, uns diese Daten nachzureichen, damit wir wissen, aus welchem Grund die Patienten zensiert wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Haben Sie das, Herr Heisser – ich frage Sie jetzt einmal direkt –, oder können Sie uns da noch etwas liefern?

Herr Dr. Heisser (Astellas): Das liegt akut nicht vor. Tatsächlich müssen wir uns anschauen, ob das so schnell geht. Das können wir gerne machen. Prinzipiell bleibt das Fazit für uns dennoch dasselbe. Es ist kein Unterschied ersichtlich. Die Mehrere-Analysen-Methodik ist die geeignetste Analyse, die haben wir vorgelegt. Wir sehen keinen Unterschied zwischen den Behandlungen, und wir beanspruchen hier auch keinen Zusatznutzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, es wäre trotzdem nett, wenn Sie noch einmal schauen würden. – Frau Gisbert.

Frau Gisbert-Miralles: Das waren meine Fragen zu den patientenberichteten Endpunkten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann Frau Weckwerth, KBV.

Frau Weckwerth: Ich hätte noch zwei Fragen an die Experten, und zwar geht es um die eingesetzte Vergleichstherapie in den Studien. Das waren CAPOX und FOLFOX, und ich würde

Sie gerne bitten, dass Sie die Relevanz auf den deutschen Versorgungskontext noch einmal einordnen. Das wäre ganz nett, danke.

Herr Prof. Dr. Lordick (AIO): Das ist eine wichtige Frage, noch dazu, weil Oxaliplatin per se keine Zulassung für die Behandlung des Magenkarzinoms Firstline hat. Aber es ist das, was in Deutschland jetzt gemacht wird. Nach Daten, die wir in den Netzwerken teilweise selber erhoben haben, sind es 80 bis 90 Prozent der Versorgungszentren, die Oxaliplatin-basierte Firstline-Duplettentherapien einsetzen. Beliebter in Deutschland ist die Kombination mit dem Infusions-5-FU, wie sich das in der SPOTLIGHT-Studie abbildet. Eine andere Möglichkeit ist die Kombination Oxaliplatin und Capecitabin, wie in der GLOW-Studie Cisplatin. Was früher die klassische Vergleichstherapie war, wird in Deutschland in dieser Indikation nicht mehr gerne verwendet, weil es bei den Patienten mehr Nebenwirkungen hervorruft. Übelkeit, Erbrechen, Niere, Gehör, Nervenschädigungen sind ungefähr vergleichbar mit Oxaliplatin. Aber die anderen genannten sind häufiger bei Cisplatin. GLOW und SPOTLIGHT bilden die Versorgungsrealität in Deutschland, was den Vergleichsarm oder das Chemotherapie-Backbone betrifft, korrekt ab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Lordick. – Herr Quante?

Herr Prof. Dr. Quante (DGVS): Dem stimme ich zu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Weckwerth, haben Sie eine weitere Frage?

Frau Weckwerth: Ich hätte noch eine weitere Frage: In der Stellungnahme der DGHO wird immer die ESMO-Scale auf Magnitude zur Bewertung der Studie angeführt, und hier kam man zu einem größeren Unterschied. Für die GLOW wurde eine 2 vergeben und für die SPOTLIGHT eine 4. Für mich war nicht hundertprozentig nachvollziehbar, worauf sich dieser große Unterschied zurückführen lässt. Ich wollte Sie fragen, ob Sie das ähnlich einschätzen und wo Sie die Unterschiede in der Bewertung sehen.

Herr Prof. Dr. Lordick (AIO): Das ist eine ganz schwierige Frage. Ich habe auch versucht, mich damit zu befassen, weil ich für die europäischen Leitlinien ein federführender Autor bin, in der wir auf die MCBS-Analyse mit eingehen. Ich kann es Ihnen jetzt analytisch nicht beantworten, muss ich zugeben. Ich weiß nicht, ob Astellas einen Kommentar dazu hat, wie sich das rechnerisch darstellt. Für mich sind die Studien GLOW und SPOTLIGHT in ihren Aussagen relativ ähnlich. Wir haben es mit sehr ähnlichen Hazard Ratios zu tun. Ein relevanter Unterschied ist, dass in SPOTLIGHT insgesamt die Überlebensdauer der Patienten länger war, was wir eher auf unterschiedliche Patientenkollektive, unterschiedlichen Zugriff auf Second- und Third-Line-Therapien zurückführen. Für mich ist dieses Auseinanderweichen mit dem MCBS-Score 2 bei der einen Studie und 4 bei der anderen nicht gut erklärbar. Ich würde es persönlich von meiner Dateninterpretation her eher etwas anders sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Lordick. – Herr Quante, haben Sie eine Erklärung?

Herr Prof. Dr. Quante (DGVS): Leider nein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Herr Wörmann ist nicht da. – Frau Weckwerth, was machen wir jetzt?

Frau Weckwerth: Dann müssen wir damit leben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ruof, Sie haben sich noch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Ruof (Astellas): Wir können das auch nicht erklären. Die Kategorisierung obliegt selbstverständlich der ESMO. Wir weisen auf die metaanalytische Zusammenfassung von GLOW und SPOTLIGHT im „New England Journal“ hin, die aus meiner Sicht eher für die

Zusammenfassbarkeit der Studien spricht und keinen großen Unterschied zwischen diesen Studien betont.

Gestatten Sie mir noch ein Kommentar zu der Diskussion, die wir am Anfang zur Safety hatten: Dazu haben sich die Kliniker schon umfassend geäußert. Die einzige Ergänzung aus unserer Sicht noch: Uns ist die divergierende Meinung von Peter Mohl aus den Niederlanden bekannt. Aus unserer Sicht hat die EMA darauf reagiert. Sie hat die Fachinformationen angepasst und die Empfehlungen zur Intensivierung der Antiemesetherapie aufgenommen und ist bekanntermaßen zu dem Schluss eines positiven Benefit-Risk-Ratios gekommen. Sie hat auch, das ist vielleicht noch wichtig zu erwähnen, im Risk-Management-Plan keine weiteren spezifischen Risiken aufgenommen, die zu verfolgen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Ruof, für diese Ergänzung. – Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe keine. Doch, Frau Gisbert-Miralles von der Fb Med.

Frau Gisbert-Miralles: Ich habe an die Kliniker und den pharmazeutischen Unternehmer Fragen zur FAST-Studie. Ich beginne wieder mit meiner Frage an die Kliniker. In die FAST-Studie wurden Patienten mit einem negativen HER2-Status sowie Patienten mit einem positiven HER2-Status, die nach Einschätzung durch den Prüfarzt nicht für eine Trastuzumab-Therapie infrage kommen, eingeschlossen. Anhand welcher Merkmale entscheiden die Ärzte, ob ein Patient für eine Trastuzumab-Therapie infrage kommt, abgesehen von einem positiven HER2-Status?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Lordick.

Herr Prof. Dr. Lordick (AIO): Vielen Dank für die Frage. Das kann man nur historisch beantworten. Die FAST-Studie ist in einer Zeit durchgeführt worden, in der in den Ländern, in denen die FAST-Studie aktiviert wurde, keineswegs überall eine HER2-gerichtete Therapie verfügbar war. In Deutschland war Trastuzumab zu diesem Zeitpunkt auf der Grundlage der ToGA-Studie verfügbar, in anderen Ländern, in denen die Studie durchgeführt wurde, in Zentral- und Osteuropa nicht. Ich weiß nicht, wie viele Patienten es waren, die einen dokumentierten positiven HER2-Status hatten; wahrscheinlich sehr wenige. Ich kann das aus dem Kopf gerade nicht sagen. Ich glaube, in Weißrussland wurde die Studie damals auch rekrutiert, auch in der Ukraine. Aber das bildete eine Chance für Patienten, eine zielgerichtete Therapie zu bekommen, wenn eine solche für HER2 einfach nicht verfügbar war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Lordick. – Ergänzungen, Herr Professor Quante?

Herr Prof. Dr. Quante (DGVS): Ich kann vielleicht ergänzen, dass heutzutage bei schweren Herzerkrankungen das Trastuzumab durchaus kontraindiziert sein kann und dass wir das beobachten müssen und die Patienten damit nicht behandelt werden können. Aber sonst keine Ergänzung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ruof, Sie haben sich dazu auch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Ruof (Astellas): Vielleicht noch eine kurze ergänzende Anmerkung: Es ist ein Stück weit die Frage der, ich nenne das einmal, doppelpositiven Patienten, die sowohl Claudin-positiv als auch HER2-positiv sind. Da reden wir ebenso wie bei dem vorher diskutierten CPS-Score über einen relativ geringen Anteil an Patienten. Man rechnet damit, dass circa 20 Prozent der Patienten im Gesamtkollektiv HER2-positiv sind. Die Frage ist auch bei den Claudin-positiven: Sind es da etwas weniger, oder wie verhält es sich da? Von denen sind dann diejenigen abzuziehen, die im Prinzip für Trastuzumab geeignet sind. Von daher sind wir bei der FAST-Studie jenseits der, ich möchte einmal sagen, Irrelevanzschwelle von 80 Prozent, die letztendlich gemäß der Einschlusskriterien der Studie dokumentiert und eingeschlossen wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ruof. – Frau Gisbert-Miralles.

Frau Gisbert-Miralles: Meine Frage an den pU wurde zum Teil schon beantwortet. Aber es ist trotzdem so, dass bei den Zentren, in denen der HER2-Status zum Teil erhoben wurde, das nicht bei allen Patienten der Fall war, und deshalb wollte ich Sie fragen, ob es in den Zentren, in denen der HER2-Status bei einigen Patienten erhoben wurde und bei anderen nicht, Unterschiede gab, anhand derer sich die Patienten unterscheiden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ruof noch einmal.

Herr Prof. Dr. Ruof (Astellas): Es ist genauso, wie Sie sagen, die HER2-Dokumentation ist bei der Mehrzahl der Patienten nicht erfolgt. Das hat der G-BA in seinem Bericht dargestellt, und das ist auch in den Studiendaten klar. Die Frage ist, wie viele Patienten das sind und einen Näherungswert für diese Patienten zu finden. Wir sind zunächst, wie geschildert, von den circa 20 Prozent HER2-positiven Patienten ausgegangen, von denen man noch diejenigen abziehen muss, die gewissermaßen für Trastuzumab zugänglich sind. Das wären nach der vom G-BA selbst zitierten Publikation von Dijksterhuis 2020 drei Viertel, die für Trastuzumab zugänglich sind. Von daher ist der Punkt aus unserer Sicht sehr wichtig, aber es ist zu beachten, dass es eine Minorität – – Wenn man von diesen 20 Prozent die drei Viertel abzieht, dann wären wir bei etwa 5 Prozent. Es ist eine geringe Anzahl an Patienten, die gegebenenfalls HER2-positiv sind und nicht mit Trastuzumab behandelt werden können. Von daher haben wir gesagt, man kann die Studie berücksichtigen. Es obliegt natürlich dem G-BA, das zu entscheiden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ruof. – Frau Gisbert-Miralles, Nachfrage?

Frau Gisbert-Miralles: Ja, richtig. Ich habe noch eine weitere Frage, und zwar reichen Sie in Ihrer Stellungnahme Daten zum HER2-Status von Claudin 18.2-positiven Patienten nach und geben als Referenz zwei Studien an. Wie haben Sie die beiden Quellen identifiziert? Wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Ruof wieder.

Herr Prof. Dr. Ruof (Astellas): Die Frage ist zunächst: In allen drei Studien und speziell in der Phase-II-Studie war die Claudin 18.2-Positivität das primäre Einschlusskriterium. Die Frage im Hintergrund ist: Ist die Doppelpositivität in diesem Kollektiv höher oder geringer als im allgemeinen Kollektiv? Das ist eine Frage, die aus unserer Sicht nicht endgültig beantwortet ist. In den Referenzen, die der G-BA benannt hat, war zunächst einmal nach HER2-Positivität geschaut und nicht nach Positivität für beide Biomarker, also Claudin und HER2.

Wir haben keine systematische Literaturrecherche zu diesem Thema gemacht – ganz spezifisch zu Ihrer Frage. Wir haben zunächst in einer nativen Literaturrecherche geschaut, wie häufig Claudin-Positivität und HER2-Positivität zusammen auftreten. Da sind uns diese beiden Publikationen von Kubota und Pellino aufgefallen, die das systematisch untersucht haben. Aber letztendlich gebe ich die Frage gerne an die Kliniker, die mehr praktische Erfahrungen haben, bei wie vielen Patienten quasi eine Doppel-Positivität, Claudin-positiv und HER2-positiv, auftritt, ob Sie dazu etwas aus Ihrer Erfahrung sagen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Quante oder Herr Lordick, können Sie etwas ergänzen?

Herr Prof. Dr. Lordick (AIO): Trotz der großen Erfahrungen, die wir in der Behandlung von Magenkarzinomen haben, ist das Einzelbild nicht genügend. Wir haben auch eigene Kollektive, die wir im Moment untersuchen. Wir gewinnen den Eindruck, dass die Claudin 18.2-Positivität weitestgehend unabhängig von den anderen vorhandenen Biomarkern ausgeprägt sein könnte. Diese Zahl 20 Prozent maximal HER2-positive Patienten in dem Claudin 18.2-positiven Kollektiv könnte ungefähr stimmen. Aber ich meine, Fakt ist auch, dass im Moment wirklich alle vier Biomarker, die wir beim Magenkarzinom brauchen – PD-L1, was schon angesprochen wurde, HER2, Claudin 18.2 und auch die Mikrosatelliteninstabilität – von erfahrenen Therapeuten obligat bei jedem Patienten sofort bestimmt werden, sobald sich eine

Therapieindikation auftut. Ein HER2-positiver Patient würde nicht in die Gruppe der mit Zolbetuximab zu behandelnden Patienten fallen. Das wäre Off-Label, und das führen wir so im Alltag nicht durch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Quante, ebenso? – Okay, Herr Quante nickt. Frau Gisbert, sind Ihre Fragen beantwortet?

Frau Gisbert-Miralles: Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Es gibt keine Fragen mehr. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, zusammenzufassen, sofern gewünscht. Machen Sie das wieder, Herr Dr. Felder?

Herr Dr. Felder (Astellas): Ja, sehr gerne, das übernehme ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Herr Dr. Felder (Astellas): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir möchten uns für die gute Diskussion bedanken, die wir geführt haben. Wir hoffen, dass wir mit unseren Antworten mehr Klarheit in diese schwierige Therapiesituation bringen und darlegen konnten, in welcher recht komfortablen Situation wir uns für eine Orphan-Drug-Bewertung befinden, das heißt, gleichgerichtete Effekte zum Gesamtüberleben über drei randomisierte kontrollierte Studien hinweg.

Abschließend möchte ich festhalten, dass durch die zielgerichtete Therapie mit Zolbetuximab die längerfristige Überlebenschance für Patienten mit Claudin 18.2-positiven Tumoren deutlich verbessert wird und auch ein weiterer relevanter Anteil an Patienten nun zielgerichtet behandelt werden kann. Diese Vorteile weisen aus unserer Sicht eine hohe Ergebnissicherheit auf und überwiegen den temporär erhöht auftretenden Raten an gastrointestinalen Nebenwirkungen deutlich. Wir haben im Dossier und der Stellungnahme dargelegt, dass – und das haben wir zu Beginn gehört – Übelkeit, Erbrechen vor allem in den ersten Zyklen auftreten, in der Frequenz deutlich abnehmen, auch im Schweregrad. Genau in diesem Kontext ergibt sich für uns auf der Basis des konsistenten Effektes zum Gesamtüberleben insgesamt ein beträchtlicher Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für dieses Schlusswort, Herr Dr. Felder. Danke an Sie und Ihr Team. Danke an Herrn Professor Lordick und an Herrn Professor Quante. Wir werden in unsere Diskussion einbeziehen, was hier erörtert worden ist. Damit schließe ich diese Anhörung und wünsche denjenigen, die uns verlassen, einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 10:49 Uhr