GBA
Gemeinsamer
Bundesausschuss

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)
Zolbetuximab (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Millionen Euro-Grenze: Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, Claudin (CLDN) 18.2 positiv, HER2-negativ, Erstlinie, Kombination mit fluoropyrimidin- und platinhaltiger Chemotherapie)

Vom 5. November 2026

Inhalt

1. Rechtsgrundlage 2

2. Eckpunkte der Entscheidung 2

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 3

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Zolbetuximab (Vyloy) gemäß Fachinformation 3

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie 3

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens 9

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung 14

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen 15

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 16

2.4 Therapiekosten 16

3. Bürokratiekostenermittlung 32

4. Verfahrensablauf 33

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den GBA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung,

Der GBA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung 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 GBA 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

Der Wirkstoff Zolbetuximab (Vyloy) wurde am 1. November 2024 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Vyloy® zur Behandlung des Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nummer 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

In seiner Sitzung am 17. April 2025 hat der GBA über die Nutzenbewertung von Zolbetuximab im Anwendungsgebiet Erstlinientherapie des Claudin (CLDN) 18.2 positiven, HER2-negativen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinhaltiger Chemotherapie gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten

nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 Verfahrensordnung (VerfO) zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 12. Februar 2026 aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen Euro-Umsatzgrenze innerhalb des Zeitraums von Dezember 2024 bis November 2025 zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bis zum 15. Mai 2026 aufgefordert. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 4 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO am 12. Mai 2026 das abschließende Dossier fristgerecht beim GBA eingereicht.

Der GBA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. August 2026 auf den Internetseiten des GBA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der GBA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Zolbetuximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der GBA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im 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.

Ausgehend hiervon ist der GBA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 5. November 2026):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

[1] Allgemeine Methoden, Version 8.0 vom 19.12.2025. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

a) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) mit Claudin (CLDN) 18.2-positiven Tumoren mit einer PD-L1-Expression von ≥ 1 (Combined Positive Score; CPS); Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Zolbetuximab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platin-basierten Chemotherapie:

- Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platin-basierter Kombinationschemotherapie (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (CPS) ≥ 5)

oder

- Pembrolizumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platin-basierter Kombinationschemotherapie

b) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) mit Claudin (CLDN) 18.2-positiven Tumoren mit einer PD-L1-Expression von < 1 (Combined Positive Score; CPS); Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Zolbetuximab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platin-basierten Chemotherapie:

- Cisplatin + Capecitabin

oder

- Oxaliplatin + Capecitabin

oder

- Cisplatin + S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil)

oder

- Cisplatin + 5-Fluorouracil (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)

oder

- Cisplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)

oder

- Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin

oder

- Epirubicin + Cisplatin + 5-Fluorouracil

oder

- Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin

oder

- Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil

oder

- 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Epirubicin (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des GBA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der GBA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Zolbetuximab Arzneimittel mit den Wirkstoffen Capecitabin, Cisplatin, Doxorubicin, Epirubicin, 5-Fluorouracil, Folinsäure, Mitomycin, Tegafur/ Gimeracil/ Oteracil, Nivolumab, Pembrolizumab und Tislelizumab zugelasssen.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht in Betracht. Der Einsatz der Strahlentherapie als supportive Therapieoption bleibt davon unberührt.

zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
- Tegafur/ Gimeracil/ Oteracil: Beschluss vom 20. Dezember 2012
- Pembrolizumab: Beschlüsse vom 5. Mai 2022 und 20. Juni 2024
- Nivolumab: Beschluss vom 19. Mai 2022
- Zolbetuximab: Beschluss vom 17. April 2025
- Tislelizumab: Beschluss vom 18. Juni 2025

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

In der vorliegenden Therapiesituation sind gemäß aktueller Leitlinien sowohl der HER2-Status, der PD-L1 Combined Positivity Score (CPS)-Status und der Status der Mikrosatelliteninstabilität (MSI) maßgeblich für die Therapieentscheidung.

Mit Zulassung des Wirkstoffs Tislelizumab kam mit dem Tumor Area Positivity (TAP)-Score ein weiterer Score zur Bestimmung der PD-L1-Expression im Tumorgewebe vom Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs hinzu, der mit den bisher verwendeten Bestimmungsmethoden nicht gänzlich vergleichbar ist. Vor diesem Hintergrund und unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus der in Betracht kommenden Arzneimittel wird für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf den bisher verwendeten CPS-Wert abgestellt.

Aufgrund der vorliegenden Evidenz zu Therapieoptionen in Abhängigkeit von der PD-L1-Expression wird in zwei Teilpopulationen mit einem Trennwert der PD-L1-Expression von CPS 1 % auf Tumorzellen differenziert:

a) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) mit Claudin (CLDN) 18.2-positiven Tumoren mit einer PD-L1-Expression von ≥ 1 (Combined Positive Score; CPS); Erstlinientherapie

   Für Patientinnen und Patienten mit negativem HER2-Status wird in den Leitlinien eine platin- und fluoropyrimidin-basierte Kombinationschemotherapie empfohlen. Bezogen auf die Platin-Komponente wird hierbei konkret auf Cisplatin und Oxaliplatin abgestellt.

Die Entscheidung, ob zu dieser Kombinationschemotherapie zusätzlich ein Immuncheckpoint-Inhibitor gegeben werden soll, ist abhängig vom PD-L1-CPS-Status. Demnach wird für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren die Hinzunahme eines Immuncheckpoint-Inhibitors empfohlen.

Mit Beschluss vom 19. Mai 2022 wurde in der Nutzenbewertung für Nivolumab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Kombinationschemotherapie für die Erstlinienbehandlung der HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 (Combined Positive Score [CPS] ≥ 5) exprimieren, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber FOLFOX (5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin) oder XELOX (Capecitabin + Oxaliplatin) festgestellt.

Für Pembrolizumab in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie wurde mit Beschluss vom 20. Juni 2024 in der Nutzenbewertung festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber einer Chemotherapie bestehend aus Cisplatin + 5-Fluorouracil oder Cisplatin + Capecitabin oder Oxaliplatin + Capecitabin nicht belegt ist, weil aufgrund nicht bewertbarer Daten in den Endpunkten der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen eine Abwägung gegenüber des nur geringen Vorteils im Endpunkt Gesamtüberleben nicht vorgenommen werden konnte.

Für Tislelizumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung von Adenokarzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit einer PD-L1-Expression TAP ≥ 5 %, wurde mit Beschluss vom 18. Juni 2025 über die Nutzenbewertung festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

In Bezug auf die Hinzunahme eines Immuncheckpoint-Inhibitors zur platin- und fluoropyrimidin-basierten Kombinationschemotherapie wurden für die zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren die Immuncheckpoint-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab bestimmt. Daran festhaltend wird Tislelizumab für den vorliegenden Beschluss nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen die Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen. Der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, ist in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen.

b) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) mit Claudin (CLDN) 18.2-positiven Tumoren mit einer PD-L1-Expression von < 1 (Combined Positive Score; CPS); Erstlinientherapie

Für PD-L1-negative Patientinnen und Patienten (PD-L1-Expressionsstatus des Tumorgewebes CPS < 1) mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs werden in der zugrunde liegenden Evidenz aktuell weiterhin Fluoropyrimidin- und platinhaltige Doublett- oder Triplettkombinationen genannt, wobei der HER2-Status eine entscheidende Rolle im Therapiealgorithmus spielt. Für HER2-negative Patientinnen und Patienten wird bei der Platin-Komponente konkret auf Cisplatin und Oxaliplatin und bei der Fluoropyrimidin-Komponente auf 5-Fluorouracil, Capecitabin und S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) abgestellt.

Die in Leitlinien genannten Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Doublett- oder Triplett-Kombinationstherapien umfassen sowohl zugelassene als auch für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassene Arzneimittel, die gleichermaßen empfohlen werden und für die sich keine Präferenz aus den Leitlinien ableiten lassen. Aus der vorliegenden Evidenz lässt sich nicht ableiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln gegenüber den im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse regelhaft vorzuziehen wäre. Die Voraussetzungen gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV), um ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen, liegen damit nicht vor.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz bestimmt der GBA somit die zugelassenen Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Doublett- oder Triplett-Kombinationstherapien als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien.

Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen die Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen. Der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, ist in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des GBA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Zolbetuximab wie folgt bewertet:

a) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) mit Claudin (CLDN) 18.2-positiven Tumoren mit einer PD-L1-Expression von ≥ 1 (Combined Positive Score; CPS); Erstlinientherapie

   Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) mit Claudin (CLDN) 18.2-positiven Tumoren mit einer PD-L1-Expression von < 1 (Combined Positive Score; CPS); Erstlinientherapie

   Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Begründung:

a) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) mit Claudin (CLDN) 18.2-positiven Tumoren mit einer PD-L1-Expression von ≥ 1 (Combined Positive Score; CPS); Erstlinientherapie

Für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von ≥ 1 (CPS) identifiziert der pharmazeutische Unternehmer keine geeignete Studie. Dies ist sachgerecht. Für die Nutzenbewertung liegen somit für diese Patientenpopulation keine Daten vor. Daher ist ein Zusatznutzen von Zolbetuximab in der Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) mit Claudin (CLDN) 18.2-positiven Tumoren mit einer PD-L1-Expression von ≥ 1 (CPS) nicht belegt.

b) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) mit Claudin (CLDN) 18.2-positiven Tumoren mit einer PD-L1-Expression von < 1 (Combined Positive Score; CPS); Erstlinientherapie

Der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Ergebnisse für die relevante Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit einer Tumor-PD-L1-Expression mit CPS < 1 aus der Phase-III-Studie GLOW des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

Bei der Studie GLOW handelt es sich um eine laufende, 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.

Insgesamt wurden in der Gesamtpopulation 254 Personen in den Interventionsarm (Zolbetuximab + CAPOX) und 253 Personen in den Kontrollarm (Placebo + CAPOX) randomisiert. Diese mussten ein lokal fortgeschrittenes, inoperables oder metastasiertes HER2-negatives sowie Claudin 18.2-positives (definiert als Claudin 18.2-Expression in ≥ 75 % der Tumorzellen mit moderater bis starker Membranfärbung) Adenokarzinom des Magens

oder des gastroösophagealen Übergangs aufweisen, das zuvor noch nicht systemisch therapiert worden war.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region (Asien vs. Nicht-Asien), Anzahl der Organe mit Metastasen (0–2 vs. ≥ 3) und vorheriger Gastrektomie (ja vs. nein). Die Behandlung war bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin bzw. des Arztes oder der Patientin bzw. des Patienten vorgesehen. Die Studie wurde in Studienzentren in Europa, Nord- und Südamerika sowie Asien durchgeführt; ein deutsches Studienzentrum war nicht beteiligt. Neben dem primären Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) waren sekundäre Endpunkte in der Studie das Gesamtüberleben sowie Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 12. Januar 2024 herangezogen.

Relevante Teilpopulation der Studie GLOW

In die Studie GLOW wurden Patientinnen und Patienten unabhängig von der PD-L1-Expression eingeschlossen. Für die vorliegende Fragestellung ist die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Tumoren mit einer PD-L1-Expression von < 1 (via CPS) relevant. Diese umfasst 84 Personen im Interventionsarm und 88 Personen im Vergleichsarm, wobei die Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsarmen weitestgehend ausgeglichen sind.

Limitationen der Studie GLOW

Entsprechend der S3-Leitlinie ist als einer der therapieleitenden Biomarker bei HER2-negativen Adenokarzinomen des Magens und des GEJ regelhaft der PD-L1-Status für die Therapieplanung zu bestimmen. Da in der Gesamtpopulation keine PD-L1-Testung vor Studieneinschluss vorgenommen wurde, erfolgte dies nachträglich, wobei dennoch ein Anteil von 90 Personen (35,4 %) im Interventionsarm und 85 Personen (33,6 %) im Kontrollarm mit unbekanntem CPS-Status verblieb. Dieser Anteil mit unbekanntem CPS-Status konnte nicht in die relevante Teilpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung einfließen.

In der Studie GLOW war eine begleitende palliative Bestrahlung nur für periphere Knochenmetastasen erlaubt. Weitere in der Versorgung relevante palliative strahlentherapeutische Maßnahmen, insbesondere zur lokalen Symptomkontrolle, waren nicht umfasst, wodurch offenbleibt, inwieweit und für welchen Anteil von Patientinnen und Patienten diese Maßnahmen angezeigt gewesen wären.

Eine antiemetische Prophylaxe ist sowohl für Zolbetuximab als auch für das im CAPOX-Regime enthaltende Oxaliplatin erforderlich. Im Studienprotokoll der Studie GLOW wurde auf die Notwendigkeit einer antiemetischen Prophylaxe hingewiesen. Der Einsatz einer adäquaten antiemetischen Begleitbehandlung erfolgte in der Studie jedoch insgesamt unzureichend. Während für die moderat-emetogene CAPOX-Therapie eine Kombination aus einem Serotonin-5-HT3-Rezeptor-Antagonisten und Dexamethason empfohlen wird, soll bei Zolbetuximab aufgrund des höheren emetogenen Risikos eine Vierfachprophylaxe aus einem Serotonin-5-HT3-Rezeptor-Antagonisten, einem NK1-Antagonisten, Dexamethason und ggf. Olanzapin eingesetzt werden.

Angesichts dessen, dass die in den Studienarmen eingesetzten Wirkstoffe potenziell unterschiedliche Anforderungen an die jeweiligen antiemetischen Begleitbehandlungen stellen und im Studienprotokoll keine konkreten oder verbindlichen Vorgaben zur Auswahl der antiemetischen Behandlung bestanden, bleibt im Setting der doppelt verblindet durchgeführten Studie GLOW unklar, nach welchen Kriterien die patientenindividuelle Wahl der antiemetischen Therapie erfolgte.

Insgesamt ist festzustellen, dass in der Studie GLOW den potenziell unterschiedlichen Anforderungen an die antiemetische Prophylaxe in beiden Studienarmen, die sich aus dem unterschiedlichen emetogenen Potenzial der eingesetzten Wirkstoffkombinationen ergeben, nur unzureichend Rechnung getragen wurde.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde seitens der klinischen Experten geäußert, dass für den Einsatz von Zolbetuximab im aktuellen Versorgungskontext mittlerweile die antiemetische Prophylaxe durch ein Repertoire aus Dexamethason, Serotonin-5-HT3-Rezeptor-Antagonisten, NK1- Antagonisten und Olanzapin optimiert ist.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben wurde in der Studie GLOW operationalisiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod aus jeglicher Ursache.
Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Zolbetuximab in Kombination mit CAPOX. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine geringe Verbesserung bewertet.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben wurde in der Studie GLOW operationalisiert als Zeit zwischen der Randomisierung und dem Eintreten einer radiologischen Krankheitsprogression (gemäß RECIST Version 1.1), beurteilt durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (IRC), oder bis zum Tod aus jeglichem Grund, je nachdem, was zuerst eintrat.

Für den Endpunkt PFS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Bei dem vorliegenden Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „radiologische Progression der Erkrankung" erfolgt nach RECIST-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des GBA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OG25)

Die Krankheitssymptomatik wurde in der Studie GLOW mittels des Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des Zusatzmoduls EORTC QLQ-OG25 erhoben. Es wurden Responderanalysen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte vorgelegt, die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden.

Für Übelkeit und Erbrechen, die insbesondere im Zusammenhang mit der ersten Aufsättigungsdosis von Zolbetuximab auftreten, waren die entsprechenden Items des EORTC QLQ-C30 aufgrund der Limitationen im Zusammenhang mit der antiemetischen Behandlung in beiden Studienarmen nicht sinnvoll interpretierbar.

Schmerzintensität (erhoben mittels NRS) und

Die Schmerzintensität wurde in der Studie GLOW mittels der numerischen Bewertungsskala (NRS) erhoben, bei der die Patientinnen und Patienten ihren Schmerz anhand einer 11-stufigen numerische Ratingskala zur Selbstbeurteilung der Intensität der auftretenden Schmerzen (0 = „kein Schmerz“ bis 10 = „schlimmster vorstellbarer Schmerz“) bewerteten.

Gesundheitszustand (erhoben mittels visueller Analogskala (VAS) des EQ-5D)

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie GLOW mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D erhoben.

In den Endpunkten zur Symptomatik, Schmerzintensität und Gesundheitszustand zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie GLOW anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wurden Responderanalysen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte vorgelegt, die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Endpunkte „globaler Gesundheitsstatus“, „Körperfunktion“, „Rollenfunktion“, „kognitive Funktion“, „emotionale Funktion“ und „soziale Funktion“ jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In den Subgruppenanalysen zeigt sich die Skala „soziale Funktion“, eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“, erhoben mittels EORTC QLQ-C30. Dabei zeigt sich für Patientinnen und Patienten > 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Zolbetuximab + CAPOX, während sich für Patientinnen und Patienten ≤ 65 Jahre kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigt. Für die Bewertung wird das Ergebnis für die Gesamtpopulation herangezogen.

Insgesamt wird somit für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität weder ein Vor- noch ein Nachteil festgestellt.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

In der Studie GLOW traten bei nahezu allen Patientinnen im Kontroll- und Interventionsarm ein UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte SUE und schwere UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Therapieabbrüche aufgrund von UE

Für die Endpunkte SUE und schwere UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Spezifische UE

Beim Endpunkt „verminderter Appetit“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Zolbetuximab + CAPOX im Vergleich zu CAPOX.

Für die Nebenwirkungen Übelkeit und Erbrechen, die insbesondere im Zusammenhang mit der ersten Aufsättigungsdosis von Zolbetuximab auftreten, liegen keine geeigneten Daten vor.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigen sich bei den SUE, bei den schweren UE und bei den Abbrüchen aufgrund von UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail zeigt sich ein Nachteil bei dem spezifischen UEs „verminderter Appetit“.

Insgesamt lässt sich somit für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen weder ein Vor- noch ein Nachteil feststellen.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung liegen Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der laufenden, doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie GLOW zum Vergleich von Zolbetuximab in Kombination mit Capecitabin und Oxaliplatin (CAPOX) gegenüber Placebo in Kombination mit CAPOX vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Studie GLOW ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Zolbetuximab. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine geringe Verbesserung bewertet.

Für die Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich für die Endpunkte Symptomatik (erhoben über EORTC QLQ-C30 und dem krankheitsspezifischen Zusatzmodul EORTC QLQ-OG25), Schmerzintensität (erhoben mittels NRS) und den Gesundheitszustand (via EQ-5D VAS) jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die mittels EORTC QLQ-C30 erhoben wurde, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigen bei den SUE, bei den schweren UE und bei den Abbrüchen aufgrund von UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail zeigt sich ein Nachteil bei dem spezifischen UEs „verminderter Appetit“. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen lässt sich weder ein Vor- noch ein Nachteil feststellen.

In der Gesamtschau stellt der GBA aufgrund der geringen Verbesserung im Gesamtüberleben und angesichts dessen, dass sich in den Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen weder Vor- noch Nachteile zeigen, einen geringen Zusatznutzen von Zolbetuximab in der Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) mit Claudin (CLDN) 18.2-positiven Tumoren mit einer PD-L1-Expression von < 1 (CPS) fest.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der relevanten Teilpopulation mit einer Tumor-PD-L1-Expression von < 1 (CPS) aus der randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, kontrollierten Studie GLOW.
Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Studie GLOW wird als niedrig eingeschätzt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des hohen und differenziellen Anteils von nicht-administrativen Zensierungen (Interventionsarm vs. Vergleichsarm 20 % vs. 14 %), die zur Folge haben, dass nicht vollständig bis zum Datenschnitt nachbeobachtet werden konnte, als hoch eingeschätzt.

Für alle Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten der Kategorie Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft, da die Rücklaufquoten der Fragebögen zu patientenberichteten Endpunkten aus beiden Endpunktkategorien bereits zu Beginn des 7. Behandlungszyklus (etwa 4,2 Monate nach Behandlungsbeginn) unter 70 % im Interventionsarm und unter 60 % im Vergleichsarm sinken.

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft, für den Endpunkt „Abbruch wegen UE“ ist die Ergebnissicherheit eingeschränkt.

Zusammenfassend wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Zolbetuximab aufgrund der Überschreitung der 30 Mio. Euro Umsatzgrenze. Zolbetuximab ist in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinhaltiger Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder gastroösophagealen Übergangs (GEJ) angezeigt, deren Tumore Claudin 18.2 positiv sind.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet werden zwei Patientengruppen nach PD-L1-Tumor-Expression < 1 bzw. ≥ 1 (Combined Positive Score; CPS) unterschieden:

a) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit Claudin 18.2-positiven Tumoren mit einer PD-L1-Expression von ≥ 1 (CPS); Erstlinientherapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom GBA Nivolumab oder Pembrolizumab, jeweils mit platin- und fluoropyrimidin-basierter Kombinationschemotherapie, bestimmt.

Es wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Daten vorgelegt, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen, da keine geeignete Studie für diese Patientengruppe identifiziert werden konnte. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

b) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder GEJ mit Claudin 18.2-positiven Tumoren mit einer PD-L1-Expression von < 1 (CPS); Erstlinientherapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom GBA mehrere platinbasierte Dublett- und Triplett-Regime bestimmt.

Für die Nutzenbewertung liegen Daten aus der Studie GLOW vor, in der Zolbetuximab + Oxaliplatin + Capecitabin (CAPOX) mit CAPOX verglichen wurde. Der Einschluss in die Studie GLOW erfolgte unabhängig von der PD-L1-Expression. Die relevante Teilpopulation für diese Patientengruppe ist die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Tumoren mit einer PD-L1-Expression von < 1 (CPS) aus der Studie GLOW.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Zolbetuximab. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine geringe Verbesserung bewertet.

Für die Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich für die Endpunkte Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OG25), Schmerzintensität (NRS) und den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigen bei den SUE, bei den schweren UE und bei den Abbrüchen aufgrund von UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail zeigt sich ein Nachteil bei dem spezifischen UEs „verminderter Appetit“. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen lässt sich weder ein Vor- noch ein Nachteil feststellen.

In der Gesamtschau stellt der GBA aufgrund der geringen Verbesserung im Gesamtüberleben und angesichts dessen, dass sich in den Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen weder Vor- noch Nachteile zeigen, einen geringen Zusatznutzen von Zolbetuximab für die Erstlinientherapie von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder GEJ mit Claudin 18.2-positiven Tumoren mit einer PD-L1-Expression < 1 (CPS) fest.

Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

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

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

Der GBA legt dem Beschluss die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG bezüglich der Anzahl der Patientinnen und Patienten zugrunde.

Für den Beschluss wird die vom IQWiG empfohlene Anpassung der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Zahlen umgesetzt. Dabei wird eine höhere Anzahl von Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder GEJ und mit einer palliativen Ersterkrankung berücksichtigt. Ausgehend von dieser höheren Ausgangsbasis werden die in der Literatur unterschiedlich beschrieben Anteilswerte für Claudin 18.2-positive Tumore mittels einer Spanne berücksichtigt.

a) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) mit Claudin (CLDN) 18.2-positiven Tumoren mit einer PD-L1-Expression von ≥ 1 (Combined Positive Score; CPS); Erstlinientherapie

   circa 470 bis 1 340 Patientinnen und Patienten

b) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) mit Claudin (CLDN) 18.2-positiven Tumoren mit einer PD-L1-Expression von < 1 (Combined Positive Score; CPS); Erstlinientherapie

   circa 620 bis 1 700 Patientinnen und Patienten

2.3 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: 15. Juli 2026):

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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2026).

Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

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:

a) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) mit Claudin (CLDN) 18.2-positiven Tumoren mit einer PD-L1-Expression von ≥ 1 (Combined Positive Score; CPS); 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				
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-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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
in Kombination mit CAPOX				
Oxaliplatin	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Capecitabin	2 x an Tag 1-14 eines 21-Tage Zyklus	17,4	14	243,6
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nivolumab in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX-4) (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (CPS ≥ 5))				
Nivolumab	1 x alle 14 Tage oder 1 x alle 21 Tage	26,1 oder 17,4	1	26,1 oder 17,4
5-FU	1 x an Tag 1 und 2 eines 14-Tage Zyklus	26,1	2	52,2
Folinsäure	1 x an Tag 1 und 2 eines 14-Tage Zyklus	26,1	2	52,2
Oxaliplatin	1 x an Tag 1 eines 14-Tage Zyklus	26,1	1	26,1
Nivolumab in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) + Folinsäure + Oxaliplatin (mod. FOLFOX-6) (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (CPS ≥ 5))				
Nivolumab	1 x alle 14 Tage oder 1 x alle 21 Tage	26,1 oder 17,4	1	26,1 oder 17,4
5-FU	1 x an Tag 1 eines 14-Tage Zyklus	26,1	1	26,1
Folinsäure	1 x an Tag 1 eines 14-Tage Zyklus	26,1	1	26,1
Oxaliplatin	1 x an Tag 1 eines 14-Tage Zyklus	26,1	1	26,1
Nivolumab in Kombination mit Capecitabin und Oxaliplatin (XELOX) (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (CPS ≥ 5))				
Nivolumab	1 x alle 14 Tage oder 1 x alle 21 Tage	26,1 oder 17,4	1	26,1 oder 17,4
Capecitabin	2 x an Tag 1 - 14 eines 21-Tage Zyklus	17,4	14	243,6

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 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (5-FU)				
Pembrolizumab	1 x alle 21 Tage oder 1 x alle 42 Tage	17,4 oder 8,7	1	17,4 oder 8,7
Cisplatin	Tag 1 – 5 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	5	87,0
5-FU	Tag 1 – 5 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	5	87,0
Pembrolizumab in Kombination mit Oxaliplatin und Capecitabin				
Pembrolizumab	1 x alle 21 Tage oder 1 x alle 42 Tage	17,4 oder 8,7	1	17,4 oder 8,7
Oxaliplatin	Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Capecitabin	2 x an Tag 1 – 14 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	14	243,6

b) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) mit Claudin (CLDN) 18.2-positiven Tumoren mit einer PD-L1-Expression von < 1 (Combined Positive Score; CPS); 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	25,1	1	25,1

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	1 x alle 14 Tage			
in Kombination mit mFOLFOX6				
Oxaliplatin	1 x an Tag 1, 15 und 29 eines 42-Tage Zyklus	8,7	3	26,1
Folinsäure	1 x an Tag 1, 15 und 29 eines 42-Tage Zyklus	8,7	3	26,1
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
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Cisplatin in Kombination mit Capecitabin				
Cisplatin	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Capecitabin	2 x an Tag 1 - 14 eines 21-Tage Zyklus	17,4	14	243,6
Oxaliplatin in Kombination mit Capecitabin				

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 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
Capecitabin	2 x an Tag 1 - 14 eines 21-Tage Zyklus	17,4	14	243,6
Cisplatin + S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil)				
Cisplatin	1 x pro 28-Tage-Zyklus für 6 Zyklen	6,0	1	6,0
S-1 (Tegafur/Gimeracil/ Oteracil)	2 x an Tag 1 - 21 eines 28-Tage-Zyklus	13,0	21	273,0
Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)				
Cisplatin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
5-FU	1 x an Tag 1 - 5 eines 21-Tage Zyklus	17,4	5	87,0
Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Folinsäure (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)				
Cisplatin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
5-FU	1 x an Tag 1 - 5 eines 21-Tage Zyklus	17,4	5	87,0
Folinsäure	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
Epirubicin in Kombination mit Cisplatin und Capecitabin				
Epirubicin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
Cisplatin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
Capecitabin	1 x täglich pro 21-Tage Zyklus	17,4	21	365

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Epirubicin in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (5-FU)				
Epirubicin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
Cisplatin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
5-FU	1 x täglich pro 21-Tage Zyklus	17,4	21	365
Epirubicin in Kombination mit Oxaliplatin und Capecitabin				
Epirubicin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
Oxaliplatin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
Capecitabin	2 x täglich pro 21-Tage Zyklus	17,4	21	365
Epirubicin in Kombination mit Oxaliplatin und 5-Fluorouracil (5-FU) (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)				
Epirubicin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
Oxaliplatin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
5-FU	1 x täglich pro 21-Tage Zyklus	17,4	21	365
Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (5-FU) (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)				
Docetaxel	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
Cisplatin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
5-FU	1 x an Tag 1 – 5 eines 21-Tage Zyklus	17,4	5	87,0

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2025 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,73 m, durchschnittliches Körpergewicht: 78,3 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,92 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)[2].

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.

a) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) mit Claudin (CLDN) 18.2-positiven Tumoren mit einer PD-L1-Expression von ≥ 1 (Combined Positive Score; CPS); Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand-lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Zolbetuximab in Kombination mit Oxaliplatin, Folinsäure, 5-Fluoropuracil (mFOLFOX6)					
Zolbetuximab (Initiale Einzeldosis)					
Zolbetuximab	800 mg/m² = 1 536,0 mg	1 536,0 mg	5 x 300 mg + 1 x 100 mg	1	5 x 300 mg + 1 x 100 mg
Zolbetuximab (Erhaltungsdosen)					
Zolbetuximab	600 mg/m² = 1 152,0 mg	1 152,0 mg	4 x 300 mg	16,4	65,6 x 300 mg
	oder				
	400 mg/m² = 768,0 mg	768,0 mg	2 x 300 mg + 2 x 100 mg	25,1	50,2 x 300 mg + 50,2 x 100 mg
in Kombination mit mFOLFOX6					
Oxaliplatin	85 mg/m² = 163,2 mg	163,2 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
Folinsäure	400 mg/m² = 768,0 mg	768,0 mg	1 x 800 mg	26,1	26,1 x 800 mg
5-FU	*Bolus* 400 mg/m² = 768,0 mg	768,0 mg	1 x 1000 mg	26,1	26,1 x 1000 mg

[2] Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2025, beide Geschlechter), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand-lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	Dauerinfusion 2 400 mg/m² = 4 608,0 mg	4 608,0 mg	1 x 5000 mg		26,1 x 5000 mg
Zolbetuximab in Kombination mit Oxaliplatin und Capecitabin (CAPOX)					
Zolbetuximab (Initiale Einzeldosis)					
Zolbetuximab	800 mg/m² = 1 536,0 mg	1 536,0 mg	5 x 300 mg + 1 x 100 mg	1	5 x 300 mg + 1 x 100 mg
Zolbetuximab (Erhaltungsdosen)					
Zolbetuximab	600 mg/m² = 1 152,0 mg	1 152,0 mg	4 x 300 mg	16,4	65,6 x 300 mg
	oder				
	400 mg/m² = 768,0 mg	768,0 mg	2 x 300 mg + 2 x 100 mg	25,1	50,2 x 300 mg + 50,2 x 100 mg
in Kombination mit CAPOX					
Oxaliplatin	130 mg/m² = 249,6 mg	249,6 mg	1 x 200 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 200 mg + 17,4 x 50 mg
Capecitabin	1 000 mg/m² = 1 800,0 mg	2 x 1 800,0 mg	6 x 500 mg + 4 x 150 mg	243,6	1461,6 x 500 mg + 974,4 x 150 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nivolumab in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX-4) (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (CPS ≥ 5))					
Nivolumab	240 mg oder 360 mg	240 mg oder 360 mg	2 x 120 mg oder 3 x 120 mg	26,1 oder 17,4	52,2 x 120 mg
5-FU	400 mg/m² = 768,0 mg	768,0 mg	1 x 1 000 mg	52,2	52,2 x 1 000 mg
	600 mg/m² = 1 152,0 mg	1 152,0 mg	1 x 2 500 mg		52,2 x 2 500 mg
Folinsäure	200 mg/m² = 384,0 mg	384,0 mg	1 x 400 mg	52,2	52,2 x 400 mg
Oxaliplatin	85 mg/m² = 163,2 mg	163,2 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
Nivolumab in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) + Folinsäure + Oxaliplatin (mod. FOLFOX-6) (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (CPS ≥ 5))					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand-lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Nivolumab	240 mg oder 360 mg	240 mg oder 360 mg	2 x 120 mg oder 3 x 120 mg	26,1 oder 17,4	52,2 x 120 mg
5-FU	400 mg/m2 = 768,0 mg	768,0 mg	1 x 1000 mg	26,1	26,1 x 1 000 mg
	2 400 mg/m2 = 4 608,0 mg	4 608,0 mg	1 x 5000 mg		26,1 x 5 000 mg
Folinsäure	400 mg/m^2 = 768,0 mg	768,0 mg	1 x 800 mg	26,1	26,1 x 800 mg
Oxaliplatin	85 mg/m^2 = 163,2 mg	163,2 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
Nivolumab in Kombination mit Capecitabin und Oxaliplatin (XELOX) (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (CPS ≥ 5))					
Nivolumab	240 mg oder 360 mg	240 mg oder 360 mg	2 x 120 mg oder 3 x 120 mg	26,1 oder 17,4	52,2 x 120 mg
Capecitabin	1 000 mg/m^2 = 1800 mg	3 600 mg	6 x 500 mg + 4 x 150 mg	243,6	1 461,6 x 500 mg + 974,4 x 150 mg
Oxaliplatin	130 mg/m^2 = 249,6 mg	249,6 mg	1 x 200 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 200 mg + 17,4 x 50 mg
Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (5-FU)					
Pembrolizumab	200 mg oder 400 mg	200 mg oder 400 mg	2 x 100 mg oder 4 x 100 mg	17,4 oder 8,7	34,8 x 100 mg
Cisplatin	80 mg/m^2 = 153,6 mg	153,6 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	87,0	87,0 x 100 mg + 87,0 x 50 mg + 87,0 x 10 mg
5-FU	800 mg/m^2 = 1 536 mg	1 536 mg	1 x 2 500 mg	87,0	87,0 x 2 500 mg
Pembrolizumab in Kombination mit Oxaliplatin und Capecitabin					
Pembrolizumab	200 mg oder 400 mg	200 mg oder 400 mg	2 x 100 mg oder 4 x 100 mg	17,4 oder 8,7	34,8 x 100 mg
Oxaliplatin	130 mg/m^2 = 249,6 mg	249,6 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-lungstag e/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschn ittsverbrauch nach Wirkstärke
Capecitabin	1 000 mg/m² = 1 800 mg	3 600 mg	6 x 500 mg + 4 x 150 mg	243,6	1 461,6 x 500 mg + 974,4 x 150 mg

b) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) mit Claudin (CLDN) 18.2-positiven Tumoren mit einer PD-L1-Expression von < 1 (Combined Positive Score; CPS); Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs-tag	Behand-lungstag e/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitt sverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Zolbetuximab in Kombination mit Oxaliplatin, Folinsäure, 5-Fluoropuracil (mFOLFOX6)					
Zolbetuximab (Initiale Einzeldosis)					
Zolbetuximab	800 mg/m² = 1 536,0 mg	1 536,0 mg	5 x 300 mg + 1 x 100 mg	1	5 x 300 mg + 1 x 100 mg
Zolbetuximab (Erhaltungsdosen)					
Zolbetuximab	600 mg/m² = 1 152,0 mg	1 152,0 mg	4 x 300 mg	16,4	65,6 x 300 mg
	oder				
	400 mg/m² = 768,0 mg	768,0 mg	2 x 300 mg + 2 x 100 mg	25,1	50,2 x 300 mg + 50,2 x 100 mg
in Kombination mit mFOLFOX6					
Oxaliplatin	85 mg/m² = 163,2 mg	163,2 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
Folinsäure	400 mg/m² = 768,0 mg	768,0 mg	1 x 800 mg	26,1	26,1 x 800 mg
5-FU	*Bolus* 400 mg/m² = 768,0 mg	768,0 mg	1 x 1000 mg	26,1	26,1 x 1000 mg
	Dauerinfusion 2 400 mg/m² = 4 608,0 mg	4 608,0 mg	1 x 5000 mg		26,1 x 5000 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs-tag	Behand-lungstag e/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitt sverbrauch nach Wirkstärke
Zolbetuximab in Kombination mit Oxaliplatin und Capecitabin (CAPOX)					
Zolbetuximab (Initiale Einzeldosis)					
Zolbetuximab	800 mg/m^2 = 1 536,0 mg	1536,0 mg	16 x 100 mg	1	16 x 100 mg
Zolbetuximab (Erhaltungsdosen)					
Zolbetuximab	600 mg/m^2 = 1 152,0 mg	1 152,0 mg	12 x 100 mg	16,4	196,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg/m^2 = 768,0 mg	768,0 mg	8 x 100 mg	25,1	200,8 x 100 mg
in Kombination mit CAPOX					
Oxaliplatin	130 mg/m^2 = 249,6 mg	249,6 mg	1 x 200 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 200 mg + 17,4 x 50 mg
Capecitabin	1 000 mg/m^2 = 1 800,0 mg	3600,0 mg	6 x 500 mg + 4 x 150 mg	243,6	1461,6 x 500 mg + 974,4 x 150 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Cisplatin in Kombination mit Capecitabin					
Cisplatin	80 mg/m^2 = 153,6 mg	153,6 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg + 17,4 x 10 mg
Capecitabin	1 000 mg/m^2 = 1 800 mg	3600 mg	6 x 500 mg + 4 x 150 mg	243,6	1461,6 x 500 mg + 974,4 x 150 mg
Oxaliplatin in Kombination mit Capecitabin					
Oxaliplatin	130 mg/m^2 = 249,6 mg	249,6 mg	1 x 200 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 200 mg + 17,4 x 50 mg
Capecitabin	1 000 mg/m^2 = 1 800 mg	3 600 mg	6 x 500 mg + 4 x 150 mg	243,6	1461,6 x 500 mg + 974,4 x 150 mg
Cisplatin + S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil)					
Cisplatin	75 mg/m2 = 144,0 mg	144,0 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	6,0	6,0 x 100 mg + 6,0 x 50 mg
S-1 (Tegafur/	25 mg/m^2 = 48 mg	2 x 48 mg = 100 mg	4 x 15 mg +	273,0	1092 x 15 mg +

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs-tag	Behand-lungstag e/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitt sverbrauch nach Wirkstärke
Gimeracil/ Oteracil)			2 x 20 mg		546 x 20 mg
Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)					
Cisplatin	80 mg/m^2 = 153,6 mg	153,6 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg + 17,4 x 10 mg
5-FU	800 mg/m^2 = 1 536,0 mg	1536,0 mg	2 x 1 000 mg	87,0	174,0 x 1 000 mg
Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Folinsäure (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)					
Cisplatin	80 mg/m^2 = 153,6 mg	153,6 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg + 17,4 x 10 mg
5-FU	800 mg/m^2 = 1536,0 mg	1536,0 mg	2 x 1 000 mg	87,0	174,0 x 1 000 mg
Folinsäure	400 mg/m^2 = 768,0 mg	768,0 mg	1 x 800 mg	17,4	17,4 x 800 mg
Epirubicin in Kombination mit Cisplatin und Capecitabin (ECX)					
Epirubicin	50 mg/m^2 = 96,0 mg	96,0 mg	1 x 100 mg	17,4	17,4 x 100 mg
Cisplatin	60 mg/m^2 = 115,2 mg	115,2 mg	1 x 100 mg + 2 x 10 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 34,8 x 10 mg
Capecitabin	625 mg/m^2 = 1 200,0 mg	1 200,0 mg	4 x 500 mg + 4 x 150 mg	365	1 460 x 500 mg + 1 460 x 150 mg
Epirubicin in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (5-FU) (ECF)					
Epirubicin	50 mg/m^2 = 96,0 mg	96,0 mg	1 x 100 mg	17,4	17,4 x 100 mg
Cisplatin	60 mg/m^2 = 115,2 mg	115,2 mg	1 x 100 mg + 2 x 10 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 34,8 x 10 mg
5-FU	200 mg/m^2 = 384,0 mg	384,0 mg	1 x 500 mg	365	365 x 500 mg
Epirubicin in Kombination mit Oxaliplatin und Capecitabin (EOF)					
Epirubicin	50 mg/m^2 = 96,0 mg	96,0 mg	1 x 100 mg	17,4	17,4 x 100 mg
Oxaliplatin	130 mg/m^2 = 249,6 mg	249,6 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	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Capecitabin	625 mg/m^2 = 1 200,0 mg	2 400,0 mg	4 x 500 mg + 4 x 150 mg	365	1460 x 500 mg + 1460 x 150 mg
Epirubicin in Kombination mit Oxaliplatin und 5-Fluorouracil (5-FU) (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)					
Epirubicin	50 mg/m^2 = 96,0 mg	96,0 mg	1 x 100 mg	17,4	17,4 x 100 mg
Oxaliplatin	130 mg/m^2 = 249,6 mg	249,6 mg	1 x 200 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 200 mg + 17,4 x 50 mg
5-FU	200 mg/m^2 = 384,0 mg	384,0 mg	1 x 500 mg	365	365 x 500 mg
Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (5-FU) (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)					
Docetaxel	75 mg/m^2 = 144,0 mg	144,0 mg	1 x 160 mg	17,4	17,4 x 160 mg
Cisplatin	75 mg/m^2 = 144,0 mg	144,0 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg + 17,4 x 10 mg
5-FU	750 mg/m^2 = 1 440,0 mg	1 440,0 mg	2 x 1 000 mg	87,0	174,0 x 1 000 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:

Bezeichnung der Therapie	Packungs-größe	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie-bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Zolbetuximab 100 mg	1 PKI	537,42 €	1,77 €	29,09 €	506,56 €
Zolbetuximab 300 mg	1 PKI	1 586,27 €	1,77 €	87,26 €	1 497,24 €
Capecitabin 150 mg	120 FTA	54,92 €	1,77 €	3,39 €	49,76 €
Capecitabin 500 mg	120 FTA	152,62 €	1,77 €	11,12 €	139,73 €
Fluorouracil 1 000 mg	1 IIL	17,45 €	1,77 €	0,42 €	15,26 €
Fluorouracil 5 000 mg	1 IIL	34,80 €	1,77 €	1,80 €	31,23 €
Folinsäure 800 mg	5 ILO	2 221,88 €	1,77 €	176,51 €	2 043,60 €
Oxaliplatin 50 mg	1 IFK	108,17 €	1,77 €	4,56 €	101,84 €
Oxaliplatin 200 mg	1 IFK	396,45 €	1,77 €	18,24 €	376,44 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Capecitabin 150 mg	120 FTA	54,92 €	1,77 €	3,39 €	49,76 €
Capecitabin 500 mg	120 FTA	152,62 €	1,77 €	11,11 €	139,74 €
Cisplatin 10 mg	1 IFK	20,44 €	1,77 €	1,06 €	17,61 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	48,48 €	1,77 €	1,73 €	44,98 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	77,36 €	1,77 €	3,10 €	72,49 €
Docetaxel 160 mg	1 IFK	262,43 €	1,77 €	11,88 €	248,78 €
Epirubicin 100 mg	1 IFK	301,62 €	1,77 €	13,74 €	286,11 €
Fluorouracil 500 mg	1 IIL	14,93 €	1,77 €	0,22 €	12,94 €
Fluorouracil 1 000 mg	1 IIL	17,45 €	1,77 €	0,42 €	15,26 €
Fluorouracil 2 500 mg	1 ILO	24,37 €	1,77 €	0,00 €	22,60 €
Fluorouracil 5 000 mg	1 IIL	34,80 €	1,77 €	1,80 €	31,23 €
Folinsäure 400 mg	5 ILO	1 185,05 €	1,77 €	0,00 €	1 183,28 €
Folinsäure 800 mg	5 ILO	2 221,88 €	1,77 €	0,00 €	2 043,60 €
Nivolumab 120 mg	1 IFK	1 513,18 €	1,77 €	83,11 €	1 428,30 €
Oxaliplatin 50 mg	1 IFK	108,17 €	1,77 €	4,56 €	101,84 €
Oxaliplatin 200 mg	1 IFK	396,45 €	1,77 €	18,24 €	376,44 €
Pembrolizumab 100 mg	2 IFK	4 854,03 €	1,77 €	273,88 €	4 578,38 €
S 1 (Tegafur/ Gimeracil/ Oteracil) 15 mg	84 HKP	344,92 €	1,77 €	18,43 €	324,72 €
S 1 (Tegafur/ Gimeracil/ Oteracil) 20 mg	84 HKP	455,87 €	1,77 €	24,57 €	429,53 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IIL = Injektions-/Infusionslösung; ILO = Injektionslösung; HKP = Hartkapseln; PKI = Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2026

<u>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:</u>

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

und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, 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.

Für die Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen werden in Vertrieb befindliche Packungen mit dem Stand der Lauer-Taxe vom 15. September 2025 sowie Gebührenordnungspositionen (GOP) mit dem Stand des 3. Quartals 2025 des einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM 2025/Q3) zugrunde gelegt.

Bezeichnung der Therapie	Packungs-größe	Kosten (Apo-theken-abgabe-preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorge-schrie-bener Rabatte	Behand-lungstag e / 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							
Zweckmäßige Vergleichstherapie:							
Cisplatin *(Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU)* *(Cisplatin + Capecitabin)* *(Cisplatin + 5-FU)* *(Cisplatin + 5-FU + Folinsäure)* *(Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin)* *(Epirubicin + Cisplatin + 5-FU)* *(Docetaxel + Cisplatin + 5-FU)*							
Antiemetische Behandlung: In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	105,54 €	5,28 €	4,26 €	96,00 €	17,4	167,04 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 l - 4,4 l/Tag	10 x 500 ml INF	13,28 €	0,66 €	0,96 €	11,66 €	17,4	104,66 € - 159,84 €
	10 x 1 000 ml INF	23,10 €	1,16 €	1,89 €	20,05 €		
Cisplatin (Cisplatin + Tegafur/ Gimeracil/ Oteracil*)*							
Antiemetische Behandlung:							

Bezeichnung der Therapie	Packungs-größe	Kosten (Apo-theken-abgabe-preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorge-schrie-bener Rabatte	Behand-lungstag e / 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							
In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 250 ml INF	87,05 €	4,35 €	7,94 €	74,76 €	6,0	74,76 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 l - 4,4 l/Tag	6 x 1 000 ml INF	25,09 €	1,25 €	2,05 €	21,79 €	6,0	40,10 € – 60,15 €
	10 x 1 000 ml INF	23,10 €	1,16 €	1,89 €	20,05 €		

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.

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. August 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 12. Mai 2026 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Zolbetuximab beim GBA eingereicht.

Der GBA hat das IQWiG mit Schreiben vom 13. Mai 2026 in Verbindung mit dem Beschluss des GBA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Zolbetuximab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem GBA am 12. August 2026 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. August 2026 auf den Internetseiten des GBA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. September 2026.

Die mündliche Anhörung fand am 21. September 2026 statt.

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 27. Oktober 2026 beraten und die Beschlussvorlage abschließend beraten.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. November 2026 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. August 2025	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	15. September 2026	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	21. September 2026	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	29. September 2026 13. Oktober 2026	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	27. Oktober 2026	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. November 2026	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 5. November 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Die Vorsitzende

Dr. Optendrenk