

Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Zolbetuximab (VYLOY™)

Astellas Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 11.05.2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen.....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	24
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	28
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	31

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	8
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Meta-Analyse (ITT-Population) aus den Studien GLOW und SPOTLIGHT zum OS, PFS und UE	15
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse und Ableitung des Zusatznutzens für die Teilpopulation CLDN18.2-positiver Patienten mit CPS < 1.....	20
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	28
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	29

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
AD	Absolute Differenz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK-Nummer	Arzneistoffkatalog Nummer
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
CAPOX	Capecitabin + Oxaliplatin
CE	<i>Conformité Européenne</i>
CLDN18.2	Claudin18.2
CPS	<i>Combined Positive Score</i>
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC QLQ-C30	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i> (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 Items)
EORTC QLQ-OG25	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Oesophago-Gastric Module 25</i>
EORTC QLQ-STO22	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Stomach 22</i>
EOX	Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin
EQ-5D VAS	<i>European Quality of Life Five-Domain Visual Analogue Scale</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäische Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEJ	Gastroösophagealer Übergang (<i>gastro-oesophageal junction</i>)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>)
HR	<i>Hazard Ratio</i>
ICD	<i>International Classification of Diseases</i>
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, <i>German Modification</i>
IRC	<i>Independent Review Committee</i>
ITT	<i>Intention to Treat</i>
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
mFOLFOX6	Folinsäure/Leucovorin + 5-Fluorouracil + Oxaliplatin (modifiziertes FOLFOX-6-Schema)
mITT	<i>Modified Intention to Treat</i>
MMRM	<i>Mixed Model for Repeated Measures</i>
n	Anzahl Patienten mit Ereignis
N	Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse
NRS	Numerische Bewertungsskala
OS	Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>)
PD-L1	<i>Programmed Death Ligand 1</i>
PFS	Progressionsfreies Überleben (<i>Progression-free Survival</i>)
PT	<i>Preferred Term</i> nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	<i>Randomized Controlled Trials</i>
REI	<i>Relative Exposure Index</i>
RMP	<i>Risk-Management-Plan</i>
RR	Relatives Risiko
S-1	Tegafur/Gimeracil/Oteracil

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes UE
TAP	<i>Tumor Area Positivity</i>
TTE	<i>Time to Event</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei gegebenenfalls mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Die in Modul 1 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den nationalen Versorgungskontext. Alle erforderlichen Angaben des Modul 1 sind daher unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Astellas Pharma GmbH
Anschrift:	Ridlerstraße 57 80339 München Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Astellas Pharma Europe B. V.
Anschrift:	Sylviusweg 62 2333 BE Leiden Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern beziehungsweise Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Zolbetuximab
Handelsname:	VYLOY™
ATC-Code:	L01FX31
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	45197
Pharmazentralnummer (PZN)	19294197 (VYLOY™ 100 mg, 1 St) 19294205 (VYLOY™ 100 mg, 3 St) 19799081 (VYLOY™ 300 mg, 1 St)
ICD-10-GM-Code	C16.- Bösartige Neubildung des Magens (inkl. C16.0 Kardia, d. h. gastroösophagealer Übergang)
Alpha-ID	I112789; I109991

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
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 (<i>gastro-oesophageal junction</i> , GEJ) angezeigt, deren Tumore Claudin (CLDN) 18.2 positiv sind (siehe Abschnitt 4.2)	19.09.2024	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Teilpopulation a1) Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN18.2-positiv sind und eine PD-L1-Expression < 1 (CPS) aufweisen	• Cisplatin + Capecitabin <i>oder</i> • <u>Oxaliplatin + Capecitabin</u> <i>oder</i> • Cisplatin + S-1 (Tegafur / Gimeracil / Oteracil) <i>oder</i> • Cisplatin + 5-FU (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus) <i>oder</i> • Cisplatin + 5-FU + Folinsäure (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus) <i>oder</i> • Docetaxel + Cisplatin + 5-FU <i>oder</i> • Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin <i>oder</i> • Epirubicin + Cisplatin + 5-FU <i>oder</i> • Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin <i>oder</i> • Epirubicin + Oxaliplatin + 5-FU (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
	Teilpopulation a2) Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN18.2-positiv sind und eine PD-L1-Expression ≥ 1 (CPS) aufweisen	- Nivolumab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Kombinationschemotherapie (nur bei Tumoren mit $\text{CPS} \geq 5$) <i>oder</i> - Pembrolizumab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Kombinationschemotherapie
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren. Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Zolbetuximab wurde im Rahmen der initialen *Orphan Drug* Bewertung mit Beschluss vom 17.04.2025 vom G-BA ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen zugesprochen. Mit Schreiben vom 12.02.2026 hat der G-BA die Astellas Pharma GmbH (nachfolgend Astellas) zur Einreichung eines Dossiers nach Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzschwelle aufgefordert.

Ein Beratungsgespräch zur zVT mit dem G-BA fand am 22.08.2025 statt (Verfahrensnummer: 2025-B-162), in welchem der G-BA die Indikation anhand eines PD-L1-basierten-Trennwerts ($\text{CPS} < 1$ vs. $\text{CPS} \geq 1$) in zwei Teilpopulationen aufgeteilt hat. Die für die jeweilige Population bestimmte zVT kann der Tabelle 1-6 entnommen werden.

Die damit einhergehende hierarchische Einordnung der PD-L1-Expression über der CLDN18.2-Expression steht aus Sicht von Astellas nicht im Einklang mit der vorliegenden Evidenz, nationalen und europäischen Leitlinienempfehlungen sowie der klinischen Praxis.

Durch die Einführung zielgerichteter Therapieverfahren beim fortgeschrittenen Magenkarzinom haben sich für die betroffenen Patienten neue Perspektiven eröffnet. Die Erstellung des biogenetischen Profils sollte vor Behandlungsbeginn erfolgen und umfasst gleichermaßen die Expression von CLDN18.2, PD-L1 und anderen Biomarkern. Die Therapiealgorithmen der deutschen S3-Leitlinie, der Leitlinie der DGHO sowie der ESMO

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Living Guideline stellen die zu den aktuell verfügbaren zielgerichteten Therapieansätzen gehörenden Biomarkerprofile gleichwertig nebeneinander (siehe Modul 3A).

Die optimale Therapiestrategie bei Patienten, bei denen CLDN18.2 und PD-L1 parallel auftreten, ist bislang unklar. Für die vom G-BA festgelegte Aufteilung liegt keine Evidenz hinsichtlich eines Vorteils von Immuntherapien spezifisch bei CLDN18.2-positiven Patienten vor. Ferner wurde die Zulassung von Zolbetuximab unabhängig von der PD-L1-Expression ausgesprochen. In der klinischen Praxis zeigt sich, dass Zolbetuximab einen therapeutischen Bedarf für die gesamte Population im Indikationsgebiet adressiert.

Daher vertritt Astellas die Position, dass die im Erstverfahren bewertete Evidenz für die Gesamtindikation weiterhin maßgeblich zur Bewertung des Zusatznutzens von Zolbetuximab und in der Folge die Erstbewertung weiterhin gültig ist.

Entsprechend den Vorgaben des G-BA im Beratungsgespräch wird für die erneute Nutzenbewertung der Zusatznutzen getrennt für die Teilpopulationen anhand des PD-L1-basierten Trennwerts ($\text{CPS} < 1$ vs. $\text{CPS} \geq 1$) untersucht.

Die zVT für **CLDN18.2-positive Patienten mit $\text{CPS} < 1$** ist in der Zulassungsstudie GLOW als Placebo + Capecitabin + Oxaliplatin (CAPOX) operationalisiert. Der Komparator Folinsäure + 5-FU + Oxaliplatin (mFOLFOX6) der Zulassungsstudie SPOTLIGHT ist nicht von der vom G-BA bestimmten zVT umfasst, wird jedoch beim Gesamtüberleben und zur Einordnung der Ergebnisse aufgrund seiner Relevanz in der klinischen Praxis einbezogen.

Zu **CLDN18.2-positiven Patienten mit $\text{CPS} \geq 1$** liegen keine nutzenbewertungsrelevanten Daten für Zolbetuximab gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT vor. Durch die Zulassung ist der medizinische Nutzen jedoch unabhängig vom CPS-Status nachgewiesen. Zolbetuximab leistet einen relevanten Beitrag zur Versorgung und Adressierung des therapeutischen Bedarfs in der gesamten Zulassungspopulation.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Bewertung der Gesamtpopulation

Basierend auf der im Abschnitt 1.4 ausgeführten klinischen Bedeutsamkeit der CLDN18.2-Expression unabhängig von gleichzeitig vorliegender PD-L1-Expression ist aus Sicht von Astellas die Zulassungsevidenz weiterhin für die erneute Nutzenbewertung relevant.

In der Gesamtschau zeigen die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Zulassungsstudien GLOW und SPOTLIGHT einen statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben (AD: +2,7 Monate, HR: 0,774 (95 %-KI [0,672; 0,892]; p = 0,0004) bei einem im Kontext der Schwere der Erkrankung vertretbarem Sicherheitsprofil. Eine zusammenfassende Übersicht der relevanten Effekte befindet sich in nachfolgender Tabelle 1-7.

Tabelle 1-7: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Meta-Analyse (ITT-Population) aus den Studien GLOW und SPOTLIGHT zum OS, PFS und UE

Studien GLOW+SPOTLIGHT Meta-Analyse	Zolbetuximab + Chemotherapie	Placebo + Chemotherapie	Zolbetuximab + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie
ITT-Population	n/N (%) Median (Monate)	n/N (%) Median (Monate)	Behandlungseffekte ^a Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert
OS	377/537 (70,2) 16,4	424/535 (79,3) 13,7	HR: 0,774 [0,672; 0,892], p = 0,0004 +2,7 Monate
PFS (IRC)	312/537 (58,1)	369/535 (69,0)	HR: 0,712 [0,610; 0,831], p < 0,0001
Schwerwiegende UE	256/533 (48,0)	255/527 (48,4)	RR: 0,997 [0,883; 1,126], p = 0,9605
Schwere UE	430/533 (80,7)	394/527 (74,8)	RR: 1,099 [1,033; 1,170], p = 0,0028
Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE ^b	206/533 (38,6)	171/527 (32,4)	RR: 1,192 [1,014; 1,400], p = 0,0331 HR: 1,217 [0,992; 1,493], p = 0,0597
GLOW: Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX. Finaler Datenschnitt 12.01.2024 SPOTLIGHT: Zolbetuximab + mFOLFOX6 vs. Placebo + mFOLFOX6. Finaler Datenschnitt: 08.09.2023 Dargestellte Ergebnisse basierend auf gepoolter Analyse der individuellen Patientendaten. In den Analysemodellen wurde zusätzlich für Studie adjustiert. a: Ereigniszeitanalyse: Hazard Ratio; Sicherheit: Relatives Risiko. Angaben zu Effektschätzern jeweils samt zugehöriger 95 %-Konfidenzintervalle und p-Werte. Medianes Überleben in Monaten. b: 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. Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.			

Fragestellung a1) CLDN18.2-positive Patienten mit CPS < 1

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Zolbetuximab bei **CLDN18.2-positiven Patienten mit CPS < 1** wird die entsprechende Teilpopulation der Zulassungsstudie GLOW mit finalem Datenschnitt vom 12.01.2024 herangezogen.

Mortalität

Unter der Behandlung mit Zolbetuximab konnte gegenüber CAPOX das Sterberisiko statistisch signifikant um 32 % reduziert (HR: 0,680 (95 %-KI [0,467; 0,990]); $p = 0,0451$) und das mediane OS um 3,4 Monate verlängert werden. Weiterhin waren die Überlebensraten unter Zolbetuximab deutlich erhöht (24 Monate: 32 % vs. 20 %, 36 Monate: 23 % vs. 12 %), sodass ein relevant höherer Anteil an Patienten unter der Behandlung mit Zolbetuximab von einem Überleben von zwei oder sogar drei Jahren in dieser schweren Therapiesituation profitieren kann. Sensitivitäts- und ergänzende Analysen bestätigen den statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt unter Zolbetuximab im Gesamtüberleben.

Entsprechend den Anforderungen der frühen Nutzenbewertung ist die Population in der vorliegenden Fragestellung (CLDN18.2-positive Patienten mit CPS < 1) drastisch reduziert. Die Teilpopulation in der Studie GLOW entspricht nur 16 % (172 von 1.072 Patienten) der relevanten Evidenz für die Zulassung (GLOW+SPOTLIGHT, Gesamtpopulation). Vor diesem Hintergrund ist der Effekt zum OS mit einem HR von 0,680 (vs. HR: 0,774 in der Zulassungspopulation aus der Erstbewertung) und gestützt durch die Sensitivitätsanalysen als sehr robust und stark einzuordnen.

Morbidität

Das Risiko für eine Krankheitsprogression oder Tod, bewertet durch ein IRC, konnte unter Zolbetuximab im Vergleich zur Kombinationschemotherapie CAPOX numerisch um 31 % reduziert werden (HR: 0,686 (95 %-KI [0,460; 1,021]); $p = 0,0628$). Die Analyse der Bewertung durch den Prüfarzt (HR: 0,621 (95 %-KI [0,428; 0,902]); $p = 0,0120$) ergab im Einklang mit den Ergebnissen aus dem Erstverfahren (HR: 0,712 (95 %-KI [0,610; 0,831]); $p < 0,0001$) einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Zolbetuximab.

In Bezug auf die Symptomskalen zeigten sich in der Gesamtschau keine klinisch relevanten Unterschiede. Ein statistisch signifikanter Nachteil in der Ereigniszeitanalyse zu Übelkeit und Erbrechen trat insbesondere zu Beginn der Behandlung auf (mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung: 1,5 Monate [Zolbetuximab] vs. 3,6 Monate [CAPOX], HR: 2,018 (95 %-KI [1,319; 3,088]); $p = 0,0008$). Unter Berücksichtigung der durchgeführten MMRM-Analysen für den betrachteten Beobachtungszeitraum war der Unterschied nicht von klinischer Relevanz (Hedges' g : 0,33 (95 %-KI [0,00; 0,67]). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands anhand der EQ-5D-VAS konnte durch Zolbetuximab mehr als verdoppelt werden (mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung: 13,9 Monate [Zolbetuximab] vs. 6,5 Monate [CAPOX]). Der Unterschied war numerisch vorteilhaft zugunsten von Zolbetuximab (HR: 0,811 (95 %-KI [0,490; 1,345]); $p = 0,4183$).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In den Ereigniszeitanalysen zum EORTC QLQ-C30 ergaben sich keine statistisch signifikanten bzw. klinisch relevanten Unterschiede in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Ergänzende Analysen unter Verwendung von MMRM unter Berücksichtigung des betrachteten Beobachtungszeitraums zeigen, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität auch unter der zusätzlichen Therapie mit Zolbetuximab und der dadurch erreichten Verlängerung der Überlebenszeit erhalten bleibt.

Sicherheit

In den Gesamtraten (UE jeglichen Grades, schwere UE, SUE und Therapieabbruch aufgrund von UE) lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Bei differenzierter Betrachtung auf SOC und PT-Ebene zeigten sich lediglich drei Nachteile unter Zolbetuximab hinsichtlich des PT „verminderter Appetit“ (schwer und schwerwiegend) sowie der SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ (schwerwiegend). Bei allen drei Ereignissen ist das absolute Risiko mit einer Häufigkeit von 5 (6,0 %) vs. 0 Patienten mit Ereignis jedoch als gering einzustufen. Demnach stellen diese das in der Gesamtschau vergleichbare Sicherheitsprofil unter Hinzunahme von Zolbetuximab zur Kombinationschemotherapie nicht infrage.

Fragestellung a2) CLDN18.2-positive Patienten mit CPS ≥ 1

Für **CLDN18.2-positive Patienten mit einem CPS ≥ 1** liegen keine nutzenbewertungsrelevanten Daten gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT vor. Durch die Zulassung ist der medizinische Nutzen jedoch unabhängig vom CPS-Status nachgewiesen. Zolbetuximab leistet einen relevanten Beitrag zur Versorgung und Adressierung des therapeutischen Bedarfs in der gesamten Zulassungspopulation.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Teilpopulation a1) Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN18.2-positiv sind und eine PD-L1-Expression < 1 (CPS) aufweisen	Ja
	Teilpopulation a2) Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN18.2-positiv sind und eine PD-L1-Expression ≥ 1 (CPS) aufweisen	Nein ^c
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. c: Für die Fragestellung a2) zur Teilpopulation der CLDN18.2-positiven Patienten mit CPS ≥ 1 liegen keine nutzenbewertungsrelevanten Daten für Zolbetuximab gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT vor. Der Zusatznutzen ist somit aus formalen Gründen nicht beurteilbar. Das Nutzen-Risiko-Profil von Zolbetuximab wurde seitens der EMA für die Zulassungspopulation unabhängig des PD-L1-Status als positiv bewertet. Zolbetuximab leistet in der klinischen Praxis einen relevanten Beitrag zur Versorgung und der Adressierung des therapeutischen Bedarfs für die gesamte Zulassungspopulation. Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse und Ableitung des Zusatznutzens für die Teilpopulation CLDN18.2-positiver Patienten mit CPS < 1

Studie Population	Zolbetuximab + Chemotherapie	Placebo + Chemotherapie	Zolbetuximab + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie	Ausmaß des Zusatz- nutzens
	n/N (%) Median ^a Monate	n/N (%) Median ^a Monate	Behandlungseffekte Effektschätzer ^{b,c} [95%-KI]; p-Wert	
Mortalität				
Gesamtüberleben				
GLOW mITT (CPS < 1)	54/84 (64,3) 15,5 [11,8; 19,3]	67/88 (76,1) 12,1 [7,8; 15,4]	HR: 0,680 [0,467; 0,990]; p = 0,0451 AD: + 3,4 Monate	Hinweis auf einen beträcht- lichen Zusatz- nutzen
Sensitivitätsanalysen und ergänzende Analysen zum Gesamtüberleben				
GLOW: CPS < 1 / CPS unbekannt ^d	119/174 (68,4) 14,4 [12,0; 17,1]	137/173 (79,2) 11,5 [9,1; 13,9]	HR: 0,719 [0,558; 0,928]; p = 0,0112 AD: + 2,9 Monate	
MA ^e GLOW + SPOTLIGHT mITT (CPS < 1)	132/201 (65,7) 17,3 [15,5; 19,8]	165/212 (77,8) 14,1 [12,1; 15,8]	HR: 0,709 [0,559; 0,900]; p = 0,0047 AD: +3,1 Monate	
Sensitivitätsanalyse zum Gesamtüberleben im klinischen Versorgungsalltag: REI-Analysen ^f				
GLOW mITT (CPS < 1)	REI-Analysen bestätigen die Robustheit des klinisch relevanten Vorteils im Gesamtüberleben durch Zolbetuximab mit einer Reduktion des Sterberisikos von 37–38 % sowie einem medianen Überlebensvorteil von 3,4–4,3 Monaten.			
Sensitivitätsanalyse zum Gesamtüberleben im klinischen Versorgungsalltag: Steroid-Behandlung				
GLOW mITT (CPS < 1)	38/59 (64,4) 16,5 [12,00; 23,00]	41/50 (82,0) 9,2 [7,2; 13,7]	HR: 0,549 [0,339; 0,889]; p = 0,0143 AD: + 7,2 Monate	
Morbidität				
Progressionsfreies Überleben (IRC)				
mITT (CPS < 1)	50/84 (59,5) 8,8 [7,0; 12,0]	62/88 (70,5) 7,3 [6,1; 8,5]	HR: 0,686 [0,460; 1,021] p = 0,0628	Zusatz- nutzen nicht belegt
Sensitivitätsanalyse zum PFS – Prüfarzt-basierte Auswertung				
mITT (CPS < 1)	57/84 (67,9) 8,4 [6,3; 10,4]	75/88 (85,2) 5,7 [4,2; 7,3]	HR: 0,621 [0,428; 0,902] p = 0,0120	
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OG25, EORTC QLQ-STO22, Schmerzintensität anhand NRS und EQ-5D VAS				
Für die Symptomskalen der patientenberichteten Instrumente zeigten sich in der Gesamtschau keine klinisch relevanten Unterschiede. Ein statistisch signifikanter Nachteil der Ereigniszeitanalyse zu Übelkeit und Erbrechen trat nur zu Beginn der Behandlung auf und war unter Berücksichtigung der durchgeführten MMRM-Analysen für den betrachteten Beobachtungszeitraum nicht von klinischer Relevanz. Im Hinblick auf den Gesundheitszustand zeigte sich ein numerischer Vorteil unter Zolbetuximab (HR: 0,811 (95 %-KI [0,490; 1,345]), p = 0,4183; mediane Zeit bis zur Verschlechterung 13,9 Monate vs. 6,5 Monate).				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30				
Keine statistisch signifikanten bzw. klinisch relevanten Unterschiede. Insgesamt konnte die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter Zolbetuximab+Chemotherapie gegenüber Placebo+Chemotherapie aufrechterhalten werden.				Zusatz- nutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie Population	Zolbetuximab + Chemotherapie	Placebo + Chemotherapie	Zolbetuximab + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie	Ausmaß des Zusatz- nutzens
	n/N (%) Median ^a Monate	n/N (%) Median ^a Monate	Behandlungseffekte Effektschätzer ^{b,c} [95%-KI]; p-Wert	
Sicherheit (mSAF [CPS <1])				
Schwere UE	64/83 (77,1)	57/87 (65,5)	RR: 1,177 [0,971; 1,426] p = 0,0953	Zusatz- nutzen nicht belegt
Verminderter Appetit (PT)	5/83 (6,0)	0/87 (0,0)	RR: 11,524 [0,647; 205,20] p = 0,0260	
SUE	45/83 (54,2)	45/87 (51,7)	RR: 1,048 [0,790; 1,392] p = 0,7448	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	5/83 (6,0)	0/87 (0,0)	RR: 11,524 [0,647; 205,20] p = 0,0260	
Verminderter Appetit (PT)	5/83 (6,0)	0/87 (0,0)	RR: 11,524 [0,647; 205,20] p = 0,0260	
Abbrüche aufgrund UE	26/83 (31,3)	22/87 (25,3)	RR: 1,239 [0,765; 2,005] p = 0,3820	
Quelle: Anhang 4-G GLOW: Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX. Finaler Datenschnitt 12.01.2024 SPOTLIGHT: Zolbetuximab + mFOLFOX6 vs. Placebo + mFOLFOX6. Finaler Datenschnitt: 08.09.2023 a: Mediane basierend auf der Brookmeyer-Crowley Methode b: GLOW und SPOTLIGHT: HR und 95 %-KI basierend auf stratifiziertem (Region [Asien vs. nicht-Asien], Anzahl der Organe mit Metastasen [0-2 vs. ≥ 3] und vorherige Gastrektomie [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test c: RR und zugehörige 95 %-KI basierend auf logit-Methode. p-Wert auf der Grundlage der Chi-Quadrat-Statistik d: Basierend auf der Festlegung der zVT durch den G-BA wurde die Analysepopulation der Studie GLOW eingeschränkt auf CLDN18.2-positive Patienten mit CPS < 1 (mITT-Population; Hauptanalyse). Aufgrund regulatorischer Vorgaben in Asien wurde bei 175 von 507 Patienten der PD-L1-Status nicht erhoben. Um die Robustheit der Ergebnisse der Hauptanalyse einzuschätzen, wurde die Teilpopulation der Patienten mit CPS < 1 und Patienten mit unbekanntem CPS ebenfalls bezüglich Mortalität und Sicherheitsendpunkte im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse untersucht. e: Ergebnisse der Meta-Analyse basierend auf gepoolter Analyse der individuellen Patientendaten. In den Analysemodellen wurde zusätzlich für Studie adjustiert. f: In REI-Analysen wurde untersucht, welcher Effekt im Gesamtüberleben erwartbar wäre, wenn Dosisunterbrechungen bzw. Therapieabbrüche aufgrund von Übelkeit und Erbrechen minimiert würden. Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.				

Die Studie GLOW weist insgesamt ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Die angewandten Erhebungsinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind validiert und akzeptiert. Unter Berücksichtigung des randomisierten und kontrollierten Studiendesigns sowie der hohen Studienqualität lässt sich anhand der Studie GLOW ein **Hinweis** auf einen Zusatznutzen ableiten.

Mortalität

Das Magenkarzinom hat eine schlechte Überlebensprognose und die Patienten im AWG befinden sich in einer palliativen Therapiesituation. Aufgrund der Verlängerung der Überlebensdauer sowie deutlich erhöhten Überlebensraten gegenüber CAPOX liegt eine bisher nicht erreichte klinisch hochrelevante Verbesserung des therapierelevanten Nutzens durch Zolbetuximab vor. Daraus ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Morbidität

Eines der Haupttherapieziele beim fortgeschrittenen Magenkarzinom ist das Hinauszögern eines weiteren Fortschreitens der Erkrankung und der damit assoziierten patientenrelevanten Folgen. Patienten unter Zolbetuximab profitieren – unter Einordnung der Ergebnisse im Kontext der Zulassungsevidenz – von einem verringerten Risiko, eine Krankheitsprogression zu erleiden. Hinsichtlich der Symptomskalen sowie des Gesundheitszustands zeigten sich unter Berücksichtigung aller Analysen insgesamt keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Hinblick auf den Gesundheitszustand zeigte sich für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ ein numerischer Vorteil unter Zolbetuximab. Insgesamt konnten Symptome kontrolliert und der Gesundheitszustand erhalten bleiben. Es ist hervorzuheben, dass ein Erhalt des Gesundheitszustands bei gleichzeitiger Verlängerung des Gesamtüberlebens durch Zolbetuximab in der vorliegenden Therapiesituation besonders relevant ist.

Für die Nutzendimension Morbidität ist der **Zusatznutzen nicht belegt**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der palliativen Behandlungssituation des fortgeschrittenen Magenkarzinoms ist der möglichst lange Erhalt der Lebensqualität ein wichtiges Therapieziel. Für den Gesamtscore des EORTC QLQ-C30-Fragebogens zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Insgesamt konnte die gesundheitsbezogene Lebensqualität durch die zusätzliche Therapie mit Zolbetuximab über den betrachteten Beobachtungszeitraum aufrechterhalten werden.

Für die Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität ist der **Zusatznutzen nicht belegt**.

Sicherheit

Die Mehrheit der aufgetretenen Nebenwirkungen spiegelt das bereits bekannte Nebenwirkungsprofil der eingesetzten Chemotherapien wider. Durch die zusätzliche Gabe von Zolbetuximab wird jedoch die Komplexität des Nebenwirkungsprofils der Kombination nicht zusätzlich gesteigert. In der Fachinformation sind ein erhöhtes Auftreten von Übelkeit und Erbrechen dokumentiert, die sich mit antiemetischer Prophylaxe mildern oder sogar verhindern lassen können. In der relevanten Teilpopulation der CLDN18.2-positiven Patienten mit CPS < 1 zeigen sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in Bezug auf Übelkeit und Erbrechen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Unter Abwägung der beobachteten Effekte, insbesondere unter Berücksichtigung der fehlenden statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Gesamtraten an schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3), SUE und Therapieabbrüchen aufgrund von UE bei CLDN18.2-positiven Patienten mit CPS < 1 sowie trotz der Tatsache, dass Zolbetuximab zusätzlich gegeben wird, ergibt sich insgesamt für die Nutzenbewertung kein fazitrelevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Der **Zusatznutzen** in der Nutzenkategorie Sicherheit ist **nicht belegt**.

Gesamtbetrachtung zum Zusatznutzen

Zolbetuximab zeigt für **CLDN18.2-positive Patienten mit einem CPS < 1 (Fragestellung a1)** folgende klinisch hochrelevante und patientenrelevante Vorteile:

- Eine statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos um 32 % in der therapeutisch schwierigen palliativen Therapiesituation des fortgeschrittenen Magenkarzinoms mit einer Verlängerung des medianen OS um 3,4 Monate. Gleichzeitig wies ein deutlich höherer Anteil an Patienten unter Zolbetuximab ein längerfristiges Überleben von zwei oder drei Jahren im Vergleich zur Chemotherapie auf (Überlebensraten: 24 Monate: 32 % vs. 20 %, 36 Monate: 23 % vs. 12 %). Vor dem Hintergrund der insgesamt ungünstigen Prognose des fortgeschrittenen Magenkarzinoms, eines häufig rasch progredienten Krankheitsverlaufs sowie der begrenzten therapeutischen Optionen in nachfolgenden Therapielinien kommt der Chance auf ein längerfristiges Überleben unter der Kombination aus Zolbetuximab und Chemotherapie eine besondere hohe klinische Bedeutung zu. Es liegt eine große Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor. Die Robustheit der Ergebnisse zum Gesamtüberleben wurden durch verschiedene Sensitivitäts- und ergänzende Analysen bestätigt.
- Eine Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Kombination mit einem handhabbaren Nebenwirkungsprofil, womit ein maßgebliches Therapieziel in dieser schwierigen Indikation erreicht wird. Die auftretenden unerwünschten Ereignisse sind im AWG bereits bekannt, therapeutisch managebar und waren im Studienverlauf überwiegend temporär.

Aufgrund der klinisch relevanten Vorteile im Gesamtüberleben bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Kontrolle der Krankheitssymptome sowie einem therapeutisch managebarem Sicherheitsprofil lässt sich für die **CLDN18.2-positive Patienten mit CPS < 1 (Fragestellung a1)** insgesamt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation für die Erstlinienbehandlung mit Zolbetuximab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-haltiger Chemotherapie umfasst gemäß Zulassung erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN18.2-positiv sind.

Magenkarzinome und Karzinome des GEJ gehören weltweit zu den häufigsten tumorbedingten Todesursachen mit einer krebsspezifischen Mortalitätsrate von 70 %. Angesichts der oftmals fehlenden oder unspezifischen Symptomatik in frühen Stadien des Magenkarzinoms wird ein Großteil der Erkrankungen erst in einem weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium erkannt. So wird nur ca. jedes fünfte Karzinom in einem frühen Stadium (Stadium I) diagnostiziert und fast 40 % aller Karzinome sind bei Diagnosestellung bereits metastasiert (Stadium IV). Dies hat zur Folge, dass Magenkarzinome mit 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 36–41 % (bezogen auf alle Krankheitsstadien) generell eine ungünstige Prognose aufweisen. Die 5-Jahres-Überlebensrate sinkt zudem mit weiterer Krankheitsprogression und fortschreitendem Krankheitsstadium. So liegen die 5-Jahres-Überlebensraten für Stadium III bei 30–35 % und für Stadium IV bei nur noch 8 %. Hierbei ist zu beachten, dass keine separaten Angaben für die Untergruppen im Stadium III vorliegen, sodass in den vorliegenden Überlebensraten auch Patienten mit operablen Tumoren des Stadiums III enthalten sind, welche nicht dem AWG von Zolbetuximab zuzurechnen sind.

Mit dem Fortschreiten der Erkrankung nimmt auch die Symptomlast zu. Studien haben gezeigt, dass Patienten mit Adenokarzinomen des Magens und des GEJ ein schlechteres allgemeines Wohlbefinden, mehr funktionelle Einschränkungen und schwerwiegendere Symptome aufweisen als Patienten mit anderen Krebsarten.

Während der Behandlungsanspruch in frühen oder lokal begrenzten Krankheitsstadien kurativ ist, verfolgt die Therapie bei Inoperabilität sowie im metastasierten Stadium in der Regel palliative Behandlungsziele.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Mit einer krebsspezifischen Mortalitätsrate von 70 % hat das Magenkarzinom eine sehr ungünstige Prognose. Im vorliegenden AWG mit einem fortgeschrittenen oder metastasierten GC/GEJ liegen die 5-Jahres-Überlebensraten bei 8 %, der ohnehin schon hohe therapeutische Bedarf im Magenkarzinom ist speziell in dieser Population also noch einmal höher einzustufen.

Spezifisch für Patienten mit HER2-negativen und PD-L1-exprimierenden Tumoren sind Immuntherapien mit Nivolumab (2021), Pembrolizumab (2023) und Tislelizumab (2024) (CPS ≥ 5 bzw. CPS ≥ 1 bzw. TAP-Score ≥ 5 %), jeweils in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Chemotherapie, zugelassen.

Für die Erstlinientherapie von HER2-negativen Patienten, welche nicht für eine Therapie mit Nivolumab, Pembrolizumab oder Tislelizumab in Frage kommen, stand bis zur Zulassung von Zolbetuximab nur eine unspezifische Chemotherapie in Form einer Platin-Fluoropyrimidin-Doublette zur Verfügung, ggf. unter Hinzunahme von Docetaxel. Patienten mit CLDN18.2-positiven, HER2-negativen Tumoren können nun mit Zolbetuximab behandelt werden.

Jedoch ist auch bei HER2-negativen / PD-L1-positiven Patienten nach wie vor ein medizinischer Bedarf gegeben, da die oben genannten Immuntherapien keine konsistente Wirksamkeit insbesondere bei schwacher PD-L1-Expression (CPS < 10) zeigen (siehe Modul 3A). Zolbetuximab stellt bei nachgewiesener CLDN18.2-Positivität unabhängig von der PD-L1-Expression eine wirksame Therapieoption für diese Patienten dar.

Zolbetuximab in Kombination mit den bisherigen Standardtherapien wurde in den drei RCTs GLOW, FAST und SPOTLIGHT bei therapie-naiven Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-negativen GC/GEJ untersucht und zeigte über alle Studien hinweg einen konsistenten und signifikanten Vorteil sowohl in der Überlebenszeit als auch in den Überlebensraten. Der robuste Vorteil im Gesamtüberleben unter Zolbetuximab spiegelt sich gleichermaßen in der Teilpopulation der CLDN18.2-positiven Patienten mit CPS < 1 wider (Verlängerung des medianen OS um 3,4 Monate und Reduktion des Sterberisikos um 32 %). Die Lebensqualität wurde aufrechterhalten und die aufgetretenen UE waren im AWG bekannt, therapeutisch managebar und traten im Studienverlauf überwiegend temporär auf.

Zolbetuximab adressiert folglich einen hohen medizinischen Bedarf bei CLDN18.2-positiven Patienten, d. h. für die gesamte Zulassungspopulation, und leistet in der klinischen Praxis einen relevanten Beitrag zur Versorgung. Zolbetuximab hat Eingang in relevante nationale und europäische Leitlinien (deutsche S3-Leitlinie, Leitlinie der DGHO und ESMO *Living Guideline*) gefunden und ist im Versorgungsalltag fest etabliert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN18.2-positiv sind	<u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u> 251-1.333 Patienten ^b • CLDN18.2-positive Patienten mit CPS < 1: 130-816 • CLDN18.2-positive Patienten mit CPS ≥ 1: 98-643
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Bei Verwendung der jeweiligen Maximalwerte der Spannbreiten können sich rechnerisch Summen ergeben, die die Gesamtpopulation über- / unterschreiten. Dies ist durch die Verwendung von Intervallen bedingt und stellt keinen additiven Zusammenhang dar. Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN18.2-positiv sind	Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN18.2-positiv sind und eine PD-L1-Expression < 1 (CPS) aufweisen	Beträchtlich	130-816
		Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN18.2-positiv sind und eine PD-L1-Expression ≥ 1 (CPS) aufweisen	Zusatznutzen nicht belegt. ^b	98-643

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Patientenrelevanter Zusatznutzen, der aus formalen Gründen nicht beurteilbar ist.

Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN18.2-positiv sind	Zolbetuximab + CAPOX 142.797,32 € ^b oder 146.661,16 € ^c
		Zolbetuximab + EOX 144.684,34 € ^b oder 148.548,18 € ^c
		Zolbetuximab + mFOLFOX6 165.675,07 € ^b oder 168.549,74 € ^c
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: 600 mg/m ² alle drei Wochen c: 400 mg/m ² alle zwei Wochen Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.		

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen beziehungsweise Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN18.2 positiv sind	Cisplatin + Capecitabin	Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN18.2-positiv sind und eine PD-L1-Expression < 1 (CPS) aufweisen	9.434,75 € – 9.489,93 €
		Oxaliplatin + Capecitabin		13.270,52 €
		Cisplatin + S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil)		9.425,20 € – 9.456,91 €
		Cisplatin + 5-FU ^b		29.299,58 € – 29.354,76 €
		Cisplatin + 5-FU + Folinsäure ^b		38.762,88 € – 38.818,06 €
		Docetaxel + Cisplatin + 5-FU		39.297,79 € – 39.352,97 €
		Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin		15.530,56 € – 15.585,74 €
		Epirubicin + Cisplatin + 5-FU		111.936,21 € – 111.991,39 €
		Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin		19.866,58 €
		Epirubicin + Oxaliplatin + 5-FU ^b		118.169,87 €
		Oxaliplatin + 5-FU + Folinsäure (mFOLFOX6)		37.380,11 €
		Nivolumab + 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX4) ^c	Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN18.2-positiv sind und eine PD-L1-Expression ≥ 1 (CPS) aufweisen ^d	129.449,06 €
		Nivolumab + 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin (mFOLFOX6) ^c		115.852,37 €
		Nivolumab + Capecitabin + Oxaliplatin ^c		90.872,78 €
		Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU		112.478,37 € – 112.533,55 €
		Pembrolizumab + Capecitabin + Oxaliplatin		96.449,31 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Nur für Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus c: Nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (CPS ≥ 5) d: Für die zVT der CLDN18.2-positiven Patienten mit einer PD-L1-Expression von ≥ 1 (CPS) erfolgt die Auswahl der dargestellten Kombinationen anhand vorheriger G-BA Beschlüsse, welche aufgrund der breiten Zulassungssituation von Pembrolizumab und Nivolumab nicht alle möglichen Chemo-Kombinationen abbildet Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Zolbetuximab (VYLOY™) sind in der Fach- (FI) und Gebrauchsinformation sowie im *Risk-Management-Plan* (RMP) dargelegt.

Die Behandlung sollte von einem Arzt verschrieben, eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien hat. Es sollten Ressourcen für die Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen und/oder anaphylaktischen Reaktionen zur Verfügung stehen.

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

Wenn bei einem Patienten vor der Verabreichung von Zolbetuximab Übelkeit und/oder Erbrechen auftreten, sollten die Symptome auf Grad ≤ 1 abgeklungen sein, bevor die erste Infusion verabreicht wird.

Vor jeder Zolbetuximab-Infusion sollte den Patienten eine Prämedikation mit einer Kombination aus Antiemetika für das Management von Übelkeit und Erbrechen verabreicht werden, um einer vorzeitigen Beendigung der Behandlung mit Zolbetuximab vorzubeugen. Eine Prämedikation mit systemischen Kortikosteroiden kann ebenfalls in Betracht gezogen werden, insbesondere vor der ersten Zolbetuximab-Infusion.

Die empfohlene Dosis sollte für die Initialdosis und alle Erhaltungsdosen von Zolbetuximab auf Grundlage der Körperoberfläche berechnet werden, wie in der FI dargestellt.

Für Zolbetuximab wird keine Dosisreduktion empfohlen. Das Management etwaiger Nebenwirkungen von Zolbetuximab erfolgt durch Verringerung der Infusionsrate, Therapieunterbrechung und/oder Beendigung der Therapie gemäß der FI.

Für Patienten ≥ 65 Jahren, Patienten mit leichter oder moderater Nierenfunktionsstörung sowie Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es wurde

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

keine Dosisempfehlung für Patienten mit schwerer Nierenfunktions- und für Patienten mit moderater oder schwerer Leberfunktionsstörung festgelegt. Es gibt keinen relevanten Nutzen von Zolbetuximab bei Kindern und Jugendlichen.

Zolbetuximab wird über mindestens zwei Stunden als intravenöse Infusion gegeben und darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion verabreicht werden. Wenn Zolbetuximab am selben Tag wie eine Fluoropyrimidin- und Platin-haltige Chemotherapie verabreicht wird, muss die Verabreichung von Zolbetuximab zuerst erfolgen. Weitere Details befinden sich in der FI.

Gegenanzeigen bestehen bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in der FI genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen erfordern Beachtung bezüglich der Rückverfolgbarkeit, Überempfindlichkeitsreaktionen, Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion, Übelkeit und Erbrechen, Maßnahmen zur Risikominderung vor Beginn der Behandlung mit Zolbetuximab, aus klinischen Studien ausgeschlossene Patienten und zu sonstigen Bestandteilen. Weiterhin bestehen gesonderte Hinweise zur Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit.

Metabolische Arzneimittelwechselwirkungen werden nicht erwartet.

Zolbetuximab hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Astellas gewährleistet ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem, das gemäß der im Pharmakovigilanzplan niedergelegten Verpflichtungen eine fortlaufende Überwachung der Arzneimittelsicherheit in allen Phasen der klinischen Entwicklung des Medikaments und die permanente Kontrolle des Arzneimittels während der Vermarktung sicherstellt. Es bestehen gemäß RMP keinerlei Sicherheitsbedenken.