

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Zolbetuximab (VYLOY™)*

Astellas Pharma GmbH

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

# Inhaltsverzeichnis

|                                                                  | Seite    |
|------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>Tabellenverzeichnis .....</b>                                 | <b>2</b> |
| <b>Abbildungsverzeichnis .....</b>                               | <b>3</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>                                | <b>4</b> |
| <b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>                | <b>6</b> |
| 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....                    | 7        |
| 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....              | 7        |
| 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....         | 7        |
| 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....                          | 13       |
| 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....   | 13       |
| 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete ..... | 14       |
| 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....   | 15       |
| 2.4 Referenzliste für Modul 2 .....                              | 15       |

**Tabellenverzeichnis**

|                                                                                                             | <b>Seite</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....                                       | 7            |
| Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende<br>Arzneimittel.....          | 7            |
| Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....                          | 14           |
| Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden<br>Arzneimittels ..... | 15           |

**Abbildungsverzeichnis**

|                                                                                                                                            | <b>Seite</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Abbildung 1: Illustration von Claudin in der <i>Tight Junction</i> .....                                                                   | 9            |
| Abbildung 2: Schematisches Signalmodell zur Rolle von Claudinen in der Zelle im<br>invasiven oder metastasierten Stadium .....             | 10           |
| Abbildung 3: ADCC-vermittelte Apoptose.....                                                                                                | 12           |
| Abbildung 4: Schematische Darstellung der Bildung des Membranangriffskomplexes<br>durch Rekrutierung der Komplementkomponenten C5-C9 ..... | 12           |
| Abbildung 5: Apoptose durch CDC .....                                                                                                      | 13           |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b>               | <b>Bedeutung</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ADCC                           | Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität ( <i>Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| AKT                            | Proteinkinase B                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| ATC-Code                       | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| CDC                            | Komplement-abhängige Zytotoxizität ( <i>Complement Dependent Cytotoxicity</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| CE                             | <i>Conformité Européenne</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| CLDN18.2                       | Claudin18.2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| CPS                            | <i>Combined Positive Score</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| DGHO                           | Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| dMMR                           | Defiziente Mismatch-Reparatur                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| EGFR                           | Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor ( <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| ERK                            | Extrazellulär Signal-regulierte Kinase                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| ESMO                           | <i>European Society for Medical Oncology</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| EU                             | Europäische Union                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| EU-Dossier                     | Europäisches 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. |
| GEJ                            | Gastroösophagealer Übergang ( <i>gastro-oesophageal junction</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 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                                                                                                                    |
| HER2                           | Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 ( <i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| IAP                            | Apoptose-Inhibitor ( <i>Inhibitor of Apoptosis</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| IgG1                           | Immunglobulin G1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| IHC                            | Immunhistochemie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| IVD                            | In-vitro-Diagnostikum                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

| Abkürzung                 | Bedeutung                                                                                                                                                                           |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| JAM                       | Junktionales Adhäsionsmolekül                                                                                                                                                       |
| mAB                       | Monoklonaler Antikörper ( <i>Monoclonal Antibody</i> )                                                                                                                              |
| MAPK                      | Mitogen-aktivierte Proteinkinase                                                                                                                                                    |
| MSI                       | Mikrosatelliten-instabil                                                                                                                                                            |
| MSI-H                     | Hohe Mikrosatelliteninstabilität                                                                                                                                                    |
| NK-Zelle                  | Natürliche Killer-Zelle                                                                                                                                                             |
| PD-L1                     | <i>Programmed Death Ligand 1</i>                                                                                                                                                    |
| PI3K                      | Phosphoinositid-3-Kinase                                                                                                                                                            |
| PZN                       | Pharmazentralnummer                                                                                                                                                                 |
| SGB                       | Sozialgesetzbuch                                                                                                                                                                    |
| Src                       | Tyrosinkinase (zusammengesetztes Akronym aus <i>Cellular</i> und <i>Sarcoma</i> )                                                                                                   |
| TAP                       | <i>Tumour Area Positivity</i>                                                                                                                                                       |
| TNF                       | Tumornekrosefaktor                                                                                                                                                                  |
| VerfO                     | Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses                                                                                                                                 |
| 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 |
| Wnt                       | <i>Wingless related integration site</i> (Zusammengesetztes Akronym aus „W“ <i>Wingless</i> und „nt“ <i>Int-Gen</i> )                                                               |
| ZO                        | <i>Tight Junctions</i> (lat. <i>Zonula occludens</i> )                                                                                                                              |

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (zum Beispiel Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 2 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die in Abschnitt 2.1.1 und 2.2 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den deutschen Versorgungskontext. Diese Abschnitte sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des

Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 2 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

## 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

|                     |                     |
|---------------------|---------------------|
| <b>Wirkstoff:</b>   | <b>Zolbetuximab</b> |
| <b>Handelsname:</b> | <b>VYLOY™</b>       |
| <b>ATC-Code:</b>    | <b>L01FX31</b>      |

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche PZN und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede PZN eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

| Pharmazentralnummer (PZN)                       | Zulassungsnummer | Wirkstärke    | Packungsgröße        |
|-------------------------------------------------|------------------|---------------|----------------------|
| 19294197                                        | EU/1/24/1856/001 | 100 mg Pulver | 1 Durchstechflasche  |
| 19294205                                        | EU/1/24/1856/002 | 100 mg Pulver | 3 Durchstechflaschen |
| 19799081                                        | EU/1/24/1856/003 | 300 mg Pulver | 1 Durchstechflasche  |
| EU: Europäische Union; PZN: Pharmazentralnummer |                  |               |                      |

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Sofern Informationen zum Wirkmechanismus des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.



Zolbetuximab ist in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-haltiger Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*, HER2)-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (*gastro-oesophageal junction*, GEJ) angezeigt, deren Tumore Claudin (CLDN) 18.2 positiv sind (1).

Waren die vorhandenen palliativen Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet lange Zeit sehr begrenzt (2, 3) wird inzwischen die Platin-Fluoropyrimidin-Doublette als Therapiebasis (*Backbone*) durch entsprechende zielgerichtete Antikörper ergänzt. Biomarker-basierte Erstlinientherapien stehen im Mittelpunkt der Leitlinienempfehlungen. Im Rahmen der Standarddiagnostik vor Beginn einer Erstlinientherapie sollte leitlinienübergreifend neben der Testung auf CLDN18.2 auch die Bestimmung des HER2-Status, von *Programmed Death Ligand 1* (PD-L1, inkl. *Combined Positive Score*, CPS und *Tumour Area Positivity*, TAP-Score) sowie hoher Mikrosatelliteninstabilität/defizienter *Mismatch-Reparatur* (MSI-H/dMMR) erfolgen (2-5). Die Therapiealgorithmen der deutschen S3-Leitlinie, der Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der *European Society for Medical Oncology* (ESMO) *Living Guideline* stellen die zu den aktuell verfügbaren zielgerichteten Therapieansätzen gehörenden Biomarkerprofile gleichwertig nebeneinander (2-5).

Trotz der Verfügbarkeit zielgerichteter Therapien sind die Behandlungsoptionen für Patienten mit HER2-negativen Tumoren limitiert. Die Etablierung von CLDN18.2 und die Zulassung von Zolbetuximab haben Patienten mit einem CLDN18.2-positiven, HER2-negativen Magenkarzinom einen wichtigen, therapeutisch bedeutsamen Therapiefortschritt ermöglicht. Dieses hochselektive Markerprotein wird konstitutionell auf Zellen der Magenschleimhaut exprimiert. In Tumorzellen kommt es durch Veränderungen der Zellpolarität der Magenschleimhaut, die aufgrund von malignen Transformationen entstehen, zu einer erhöhten Exposition von CLDN18.2 auf der Zelloberfläche und damit zu einer Zugänglichkeit für therapeutische Antikörper (6-8). Zolbetuximab stellt die erste hochspezifische, auf Magenkarzinom-Zellen abzielende, Biomarker-basierte Therapie für Patienten mit HER2-negativem sowie CLDN18.2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ dar und leistet einen hochrelevanten Beitrag zur Versorgung dieses Patientenkollektivs. Seit der Zulassung durch die europäische Kommission im September 2024 hat Zolbetuximab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-haltiger Chemotherapie Eingang in die Therapieempfehlungen relevanter Leitlinien (deutsche S3-Leitlinie, Leitlinie der DGHO und ESMO *Living Guideline*) gefunden und ist mittlerweile im Versorgungsalltag fest etabliert (2-5).

Der postulierte Wirkmechanismus von Zolbetuximab sowie das Protein CLDN18.2 werden nachfolgend charakterisiert und näher beschrieben.

### Zolbetuximab

Zolbetuximab ist der erste chimäre Immunglobulin G1 (IgG1)-monoklonale Antikörper (*Monoclonal Antibody*, mAB), der spezifisch auf das auf epithelialen Tumorzellen exprimierte CLDN18.2 abzielt. Präklinische und klinische Studien belegen, dass Zolbetuximab sehr spezifisch an CLDN18.2 auf epithelialen Tumorzellen bindet. In Tumorzellen induziert Zolbetuximab die Apoptose durch eine Antikörper-abhängige zelluläre (*Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity*, ADCC) sowie Komplement-abhängige Zytotoxizität (*Complement Dependent Cytotoxicity*, CDC) und unterdrückt die Zellproliferation. Darüber hinaus wirkt Zolbetuximab in Kombination mit zytotoxischen Wirkstoffen als Synergist und verstärkt als Immunmodulator die T-Zell-Infiltration in die Tumormikroumgebung (siehe Unterabschnitt „Wirkmechanismus“) (6, 9, 10).

### Funktion und Dysfunktion von Claudinen

CLDN18.2 ist ein Transmembranprotein, das zur Familie der Claudine gehört. Gegenwärtig sind 27 Mitglieder der Claudin-Familie bekannt (11). Diese Proteine machen den Hauptbestandteil von Zell-Zell-Verbindungen in Epithelien und Endothelien – sogenannten *Tight Junctions* – aus und formen zusammen mit anderen Transmembranproteinen parazelluläre Barrieren zwischen den Epithelien (siehe Abbildung 1) (12). Diese Barrieren führen nicht nur zur Abdichtung der *Tight Junctions*, sondern fungieren auch als selektive Kanäle, mittels derer der Fluss von Ionen und Molekülen durch den Zellzwischenraum kontrolliert wird (12, 13). Daher sind Claudine essenziell sowohl für die mechanische Stabilität der Zelle als auch für die Erhaltung der Zellhomöostase. Dies beinhaltet auch die Rekrutierung von Signalproteinen, die wichtige Zellfunktionen wie Proliferation, Differenzierung und Migration regulieren (13).

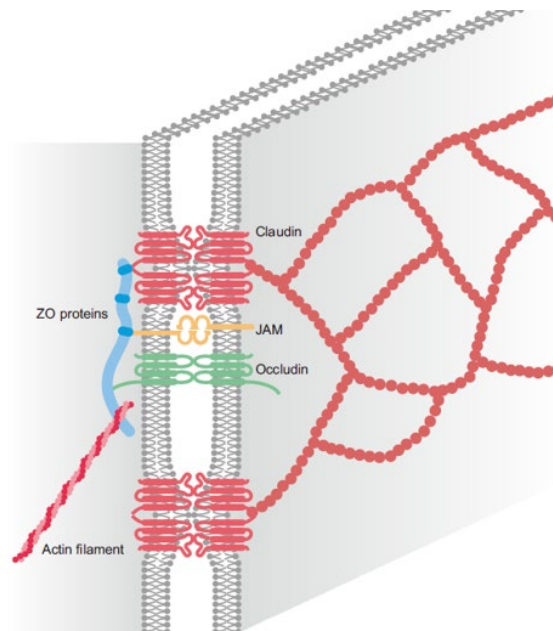


Abbildung 1: Illustration von Claudin in der *Tight Junction*

Quelle: entnommen aus (12)

JAM: Junktionales Adhäsionsmolekül; ZO: *Tight Junctions* (lat. Zonula occludens).

Eine Deregulierung der Claudin-Expression, welche infolge epigenetischer Faktoren, Wachstumsfaktoren und Zytokine auftritt, führt dementsprechend nicht nur zum Verlust der parazellulären Barrierefunktion der Epithelzellen, sondern auch zu Störungen in der Rekrutierung der Signalproteine, wodurch Entzündungen, eine epithelialmesenchymale Transition (Übergang von Epithelzellen in Zellen mit mesenchymalen Eigenschaften) sowie eine Krankheitsprogression gefördert werden. In diesem Prozess werden auch die Apoptose Inhibitoren (*Inhibitor of Apoptosis*, IAP) hochreguliert, welche für die Hemmung des Krebszelltods verantwortlich sind. Darüber hinaus werden zwei Signaltransduktionskaskaden – der Notch und der *Winglessrelated integration site* (Wnt) Weg – dereguliert, was zu einer weiteren Erhöhung des Metastasierungspotenzials der epithelialen Tumorzelle führt (13, 14).

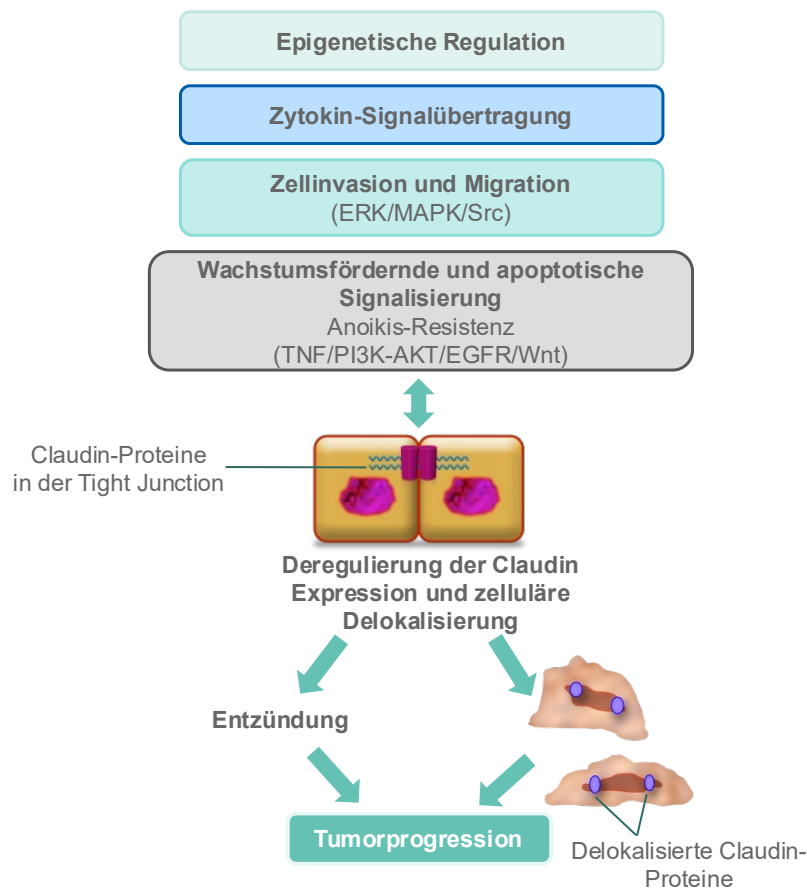


Abbildung 2: Schematisches Signalmodell zur Rolle von Claudinen in der Zelle im invasiven oder metastasierten Stadium

Quelle: modifiziert nach (13)

AKT: Proteinkinase B; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; ERK: Extrazellulär Signal-regulierte Kinase; MAPK: Mitogen-aktivierte Proteinkinase; PI3K: Phosphoinositid-3-Kinase; Src: Tyrosinkinase (zusammengesetztes Akronym aus *cellular* und *sarcoma*); TNF: Tumornekrosefaktor; Wnt: *Wingless-related integration site* (Zusammengesetztes Akronym aus „W“ *Wingless* und „nt“ Int-Gen).

**Zielstruktur CLDN18.2**

Allen Claudinen ist der Aufbau aus vier Transmembrandomänen und zwei extrazellulären „Loops“ gemein (14, 15). Dabei gibt es Claudine, die ubiquitär, also in fast allen epithelialen Geweben aktiv sind, wie beispielsweise Claudin1, und andere, die sehr spezifisch exprimiert werden, wie CLDN18.2. In normalem, gesundem Gewebe ist CLDN18.2 ausschließlich in *Tight Junctions* von Magenschleimhautzellen vorhanden, und Epitope von CLDN18.2 innerhalb des supramolekularen *Tight Junction* Komplexes sind für Antikörper weitestgehend unzugänglich. Maligne Transformationen können jedoch zu Störungen der Zellpolarität der Magenschleimhaut führen, wodurch Epitope des CLDN18.2 an die Oberfläche der Krebszellen gelangen (9, 15, 16). Neben der stärkeren Exposition von CLDN18.2 in Adenokarzinomen der Magenregion wird CLDN18.2 auch in einer Reihe von anderen Tumorarten, wie Ösophagus-, Pankreas-, Eierstock-, Gallen- und Lungen-Adenokarzinomen, aberrant aktiviert (16, 17).

Eine erhöhte Exposition von CLDN18.2 bzw. CLDN18.2-Positivität wird anhand der durch Immunhistochemie (IHC) definierten Färbungsintensität sowie des Anteils an verfärbten Tumorzellen definiert. Ein Tumor wird allgemein als CLDN18.2-positiv bewertet, wenn eine Färbungsintensität von  $\geq 2+$  vorliegt. Gemäß Fachinformation von Zolbetuximab sollten geeignete Patienten einen CLDN18.2-positiven Tumorstatus aufweisen, definiert als Anteil von  $\geq 75\%$  der Tumorzellen mit moderater bis starker membranöser CLDN18-immunhistochemischer Färbung (1).

**Wirkmechanismus**

In Abbildung 3 und Abbildung 5 ist der Wirkmechanismus von Zolbetuximab graphisch dargestellt. Die Apoptose der epithelialen Tumorzellen wird hauptsächlich über zwei parallele Mechanismen, ADCC und CDC, induziert. Beide Immunreaktionen werden durch die Bindung von Zolbetuximab an die extrazellulären Loops von CLDN18.2, welche durch die malignen Transformationen nun für den Antikörper zugänglich sind, induziert (10, 18). Des Weiteren führt Zolbetuximab zur Inhibition CLDN18.2-induzierter Signaltranskription und konsekutiver Zellproliferation, d. h. es hemmt das weitere Wachstum der Tumorzelle.

Bei ADCC binden Effektorzellen, in den meisten Fällen natürliche Killer-(NK)-Zellen, wie in Abbildung 3 abgebildet, an Zolbetuximab. Diese Bindung führt zur sogenannte Degranulierung – der Freisetzung von zytotoxischen Proteinen – der Effektorzelle. Die epitheliale Tumorzelle wird dann durch den Perforin / Granzym-Apoptoseweg zur Apoptose getrieben (19).

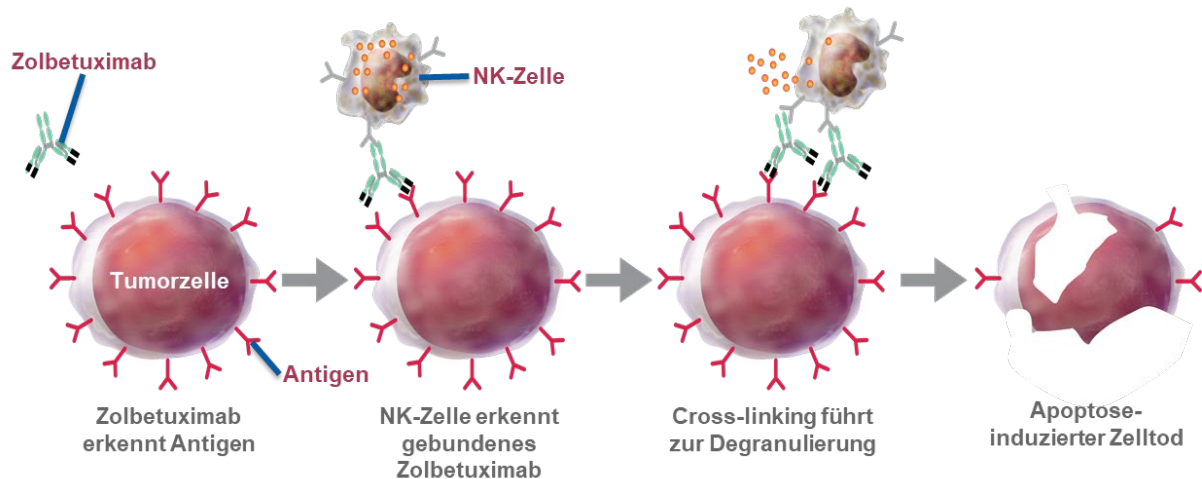


Abbildung 3: ADCC-vermittelte Apoptose

Quelle: modifiziert nach (20)

ADCC: Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität; NK-Zelle: Natürliche Killerzelle.

Der wesentliche Unterschied von CDC zu ADCC besteht darin, dass ADCC eine zielgerichtete, NK-Zell-abhängige Immunreaktion hervorruft, während CDC eine humorale Immunreaktion auslöst. Bei dieser humoralen Immunreaktion wird das Komplementsystem aktiviert. Durch die Rekrutierung verschiedener Komplementkomponenten (C5-C9) an der Zellmembran der Zielzelle wird der Membranangriffskomplex geformt (siehe Abbildung 4), der einen transmembranen Kanal (Pore) von ca. 10 nm Durchmesser in der epithelialen Tumorzelle bildet (siehe Abbildung 5). Diese Pore stört die selektive Permeabilität der Zellmembran, wodurch ein ungehinderter Wasser- und Elektrolytaustausch zwischen dem Zellinneren und der Zellumgebung stattfinden kann. Dies führt schließlich zur osmotischen Lyse und somit zum Tod der Zelle (21).

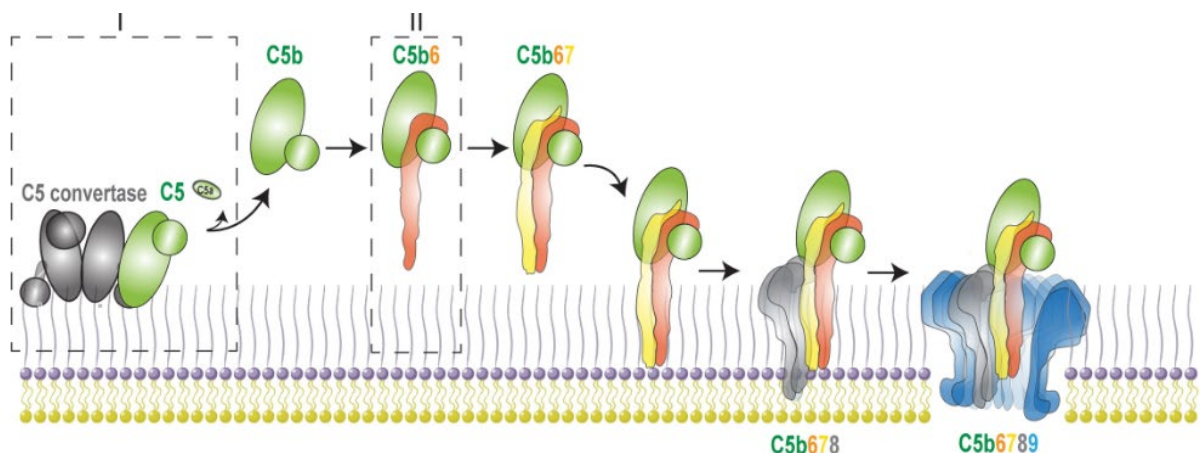


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Bildung des Membranangriffskomplexes durch Rekrutierung der Komplementkomponenten C5-C9

Quelle: entnommen aus (22)

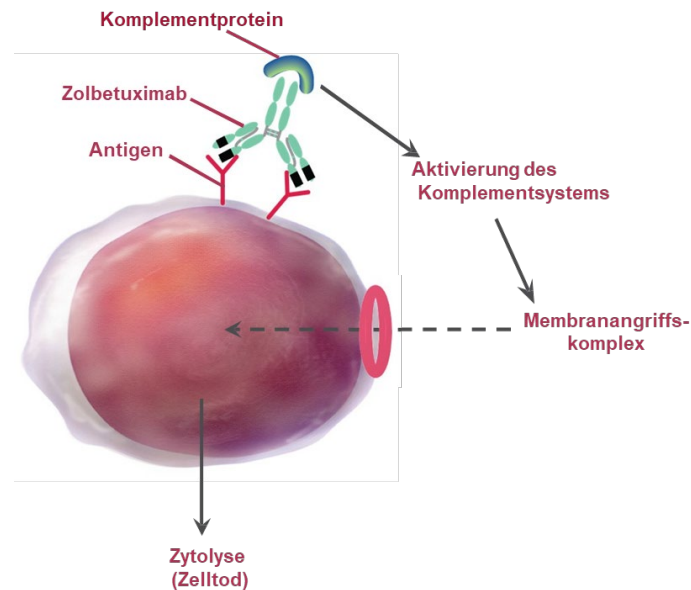


Abbildung 5: Apoptose durch CDC

Quelle: modifiziert nach (23)

CDC: Komplement abhängige Zytotoxizität.

### Zusammenfassung

Zolbetuximab stellt die erste hochspezifische auf Magenkarzinom-Zellen abzielende Biomarker-basierte Therapie für Patienten mit CLDN18.2-positivem, HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, einer spezifischen Population, für die vor der Zulassung von Zolbetuximab keine gezielte Therapie in Frage kam, dar. Zolbetuximab besitzt die Fähigkeit, durch die Hemmung der Zellproliferation und die Induktion der Apoptose (ADCC und CDC), mehrere, voneinander unabhängige Wirkweisen zu induzieren. Der innovative Charakter und Wirkmechanismus von Zolbetuximab stellt somit einen erheblichen Therapiefortschritt dar. Seit der Zulassung durch die europäische Kommission im September 2024 hat Zolbetuximab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-haltiger Chemotherapie Eingang in die Therapieempfehlungen relevanter nationaler und europäischer Leitlinien gefunden und ist mittlerweile im Versorgungsalltag fest etabliert.

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | orphan<br>(ja / nein) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier <sup>a</sup> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| 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) | ja                    | 19.09.2024                    | A                                 |
| a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                       |                               |                                   |
| Abkürzungen: CLDN18.2: Claudin18.2; HER2: Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 ( <i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i> ); GEJ: Gastroösophagealer Übergang ( <i>gastro-oesophageal junction</i> )                                                                                                                                                                                   |                       |                               |                                   |

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden der Fachinformation von Zolbetuximab (Stand: Januar 2026) entnommen (1).

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| Anwendungsgebiet<br>(deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen) | Datum der<br>Zulassungserteilung |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Kein weiteres Anwendungsgebiet.                                                               | –                                |

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

Nicht zutreffend.

## 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

*Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für Modul 2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

### Abschnitt 2.1

Die Informationen zum Wirkmechanismus von Zolbetuximab stammen aus unternehmensinternen Quellen, der Fachinformation zu VYLOY™ (Stand: Januar 2026) sowie aus öffentlich verfügbaren Publikationen (Primär- und Sekundärliteratur), welche mittels einer zielgerichteten Freihandsuche im Internet identifiziert wurden. Zusätzlich wurde für die Beschreibung der vorliegenden Therapieempfehlungen auf deutsche und europäische Leitlinien zurückgegriffen.

### Abschnitt 2.2

Das Anwendungsgebiet von Zolbetuximab in Deutschland wurde der deutschen Fachinformation zu VYLOY™ (Stand: Januar 2026) entnommen.

## 2.4 Referenzliste für Modul 2

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*



*Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.*

1. Astellas Pharma Europe B.V. Vyloy™ 100 mg/300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 01.2026. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 20.03.2026]. 2026.
2. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH). S3-Leitlinie Magenkarzinom–Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs, Langversion 3.1, AWMF Registernummer: 032-009OL [online]. Stand: 10.2025. URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/magenkarzinom/> [Zugriff: 25.03.2026]. 2025.
3. Lordick, F., Al-Batran, S. E., Arnold, D., Borner, M., Bruns, C. J. et al. Magenkarzinom. Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. [online]. Stand: 08.2025. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html#litID0EIRBG> [Zugriff: 12.03.2026]. 2025.
4. Lordick, F., Candia Montero, L., Castelo-Branco, L., Pentheroudakis, G., Sessa, C. et al. ESMO Gastric Cancer Living Guideline. Advanced/metastatic unresectable oesophageal oesophagogastric junction and gastric carcinoma. First-line therapy for HER2-negative. v.1.4 [online]. Stand: 09.2024. URL: <https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-gastric-cancer/metastatic-disease/first-line-for-her2-negative> [Zugriff: 12.03.2026]. 2024.
5. Lordick, F., Carneiro, F., Cascinu, S., Fleitas, T., Haustermans, K. et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2022; 33(10): 1005-1020.
6. Mitnacht-Kraus, R., Kreuzberg, M., Utsch, M., Sahin, U., Türeci, Ö. Preclinical characterization of IMAB362 for the treatment of gastric carcinoma. *Annals of Oncology* 2017; 28.
7. Kubota, Y., Kawazoe, A., Mishima, S., Nakamura, Y., Kotani, D. et al. Comprehensive clinical and molecular characterization of claudin 18.2 expression in advanced gastric or gastroesophageal junction cancer. *ESMO Open* 2023; 8(1): 100762.
8. Haag, G. M. Magenkarzinom: Ist die Blockade von Claudin 18.2 eine neue, vielversprechende zielgerichtete Therapie? *Kompass Onkologie* 2020; 7(3): 145-146.
9. Sahin, U., Tureci, O., Manikhas, G., Lordick, F., Rusyn, A. et al. FAST: a randomised phase II study of zolbetuximab (IMAB362) plus EOX versus EOX alone for first-line treatment of advanced CLDN18.2-positive gastric and gastro-oesophageal adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2021; 32(5): 609-619.

10. Sahin, U., Schuler, M., Richly, H., Bauer, S., Krilova, A. et al. A phase I dose-escalation study of IMAB362 (Zolbetuximab) in patients with advanced gastric and gastro-oesophageal junction cancer. *European Journal of Cancer* 2018; 100: 17-26.
11. Mineta, K., Yamamoto, Y., Yamazaki, Y., Tanaka, H., Tada, Y. et al. Predicted expansion of the claudin multigene family. *FEBS letters* 2011; 585(4): 606-612.
12. Otani, T., Furuse, M. Tight junction structure and function revisited. *Trends in cell biology* 2020; 30(10): 805-817.
13. Bhat, A. A., Uppada, S., Achkar, I. W., Hashem, S., Yadav, S. K. et al. Tight junction proteins and signaling pathways in cancer and inflammation: a functional crosstalk. *Frontiers in physiology* 2019; 9: 1942.
14. Zhu, L., Han, J., Li, L., Wang, Y., Li, Y. et al. Claudin family participates in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases and colitis-associated colorectal cancer. *Frontiers in immunology* 2019; 10: 1441.
15. Singh, P., Toom, S., Huang, Y. Anti-claudin 18.2 antibody as new targeted therapy for advanced gastric cancer. *J Hematol Oncol* 2017; 10(1): 105.
16. Türeci, O., Sahin, U., Schulze-Bergkamen, H., Zvirbule, Z., Lordick, F. et al. A multicentre, phase IIa study of zolbetuximab as a single agent in patients with recurrent or refractory advanced adenocarcinoma of the stomach or lower oesophagus: the MONO study. *Annals of Oncology* 2019; 30(9): 1487-1495.
17. Röcken, C. Predictive biomarkers in gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2023; 149: 467–481.
18. Schuler, M. H., Zvirbule, Z., Lordick, F., Krilova, A., Helbig, U. et al. Safety, tolerability, and efficacy of the first-in-class antibody IMAB362 targeting claudin 18.2 in patients with metastatic gastroesophageal adenocarcinomas. *Journal of Clinical Oncology* 2013; 31(15): 4080.
19. Rogers, L. M., Veeramani, S., Weiner, G. J. Complement in monoclonal antibody therapy of cancer. *Immunologic research* 2014; 59(1): 203-210.
20. Li, D. Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity (ADCC) [online]. Stand: 07.2017. URL: <https://step1.medbullets.com/immunology/105048/antibody-dependent-cell-mediated-cytotoxicity-adcc> [Zugriff: 25.03.2026]. 2017.
21. Kirschfink, M. Komplementsystem und Komplementdefekte. *Pädiatrie*. Springer. 2020: 1045-1053.
22. Doorduijn, D. J., Bardoel, B. W., Heesterbeek, D. A., Ruyken, M., Benn, G. et al. Bacterial killing by complement requires direct anchoring of membrane attack complex precursor C5b-7. *PLoS Pathogens* 2020; 16(6): e1008606.

23. iQ Biosciences. Complement-Dependent Cytotoxicity (CDC) Assay [online]. Stand: 2022.  
URL: [https://iqbiosciences.com/bioservices/in-vitro\\_bioservices/complement-dependent-cytotoxicity-assays/](https://iqbiosciences.com/bioservices/in-vitro_bioservices/complement-dependent-cytotoxicity-assays/) [Zugriff: 05.08.2024]. 2022.