

Tragende Gründe

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

Vom 17. April 2025

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Zolbetuximab (Vyloy) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung	10
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	11
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	11
2.4	Therapiekosten	12
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	17
3.	Bürokratiekostenermittlung	20
4.	Verfahrensablauf	20

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

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

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

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

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

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Zolbetuximab nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Zolbetuximab (Vyloy) gemäß Fachinformation

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

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

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Zolbetuximab wie folgt bewertet:

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

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

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

Studie GLOW

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

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

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

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

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

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

Studie SPOTLIGHT

Bei der Studie SPOTLIGHT handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von Zolbetuximab in Kombination mit Oxaliplatin, 5-Fluorouracil und Folinsäure (modifiziertes FOLFOX-6-Schema; mFOLFOX6) gegenüber Placebo in Kombination mit mFOLFOX6.

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

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

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

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

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

Studie FAST

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

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

HER2-Status wurden nicht ausgeschlossen. Bei insgesamt 88 % der mITT-Population der Studie FAST fehlten Angaben zum HER2-Status.

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

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

Meta-Analyse der Studien GLOW und SPOTLIGHT

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

Vergleich der Studien GLOW und SPOTLIGHT

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

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

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

Vergleichstherapien in den Studien GLOW und SPOTLIGHT

In den Studien GLOW und SPOTLIGHT wiesen im Vergleichsarm 15,8 % bzw. 8,5 % Patientinnen und Patienten einen CPS-Status ≥ 5 sowie 33,6 % bzw. 30,1 % Patientinnen und Patienten einen unbekanntem CPS-Status auf. Aus Empfehlungen einer aktuellen Leitlinie geht hervor, dass zu einer Fluoropyrimidin-/Platin-basierter Chemotherapie bei Patientinnen und Patienten mit HER2-negativen und PD-L1-positiven Tumoren (definiert als CPS ≥ 1) ein PD-1-

Inhibitor hinzugefügt werden kann². Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde seitens der klinischen Experten geäußert, dass in der Versorgung der Patientinnen und Patienten der CPS-Status, insbesondere ein CPS-Status ≥ 5 , relevant für die Therapieentscheidung ist. Diesbezüglich steht bei PD-L1-positiven Tumoren (definiert als CPS ≥ 1) die Behandlung mit einem PD-1-Inhibitor zusätzlich zur Fluoropyrimidin-/Platin-basierten Chemotherapie zur Verfügung. Inwieweit Patientinnen und Patienten in den Vergleichsarmen der Studien aufgrund ihres CPS-Status in Bezug auf den aktuellen Versorgungskontext für eine Behandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor infrage kämen, verbleibt insbesondere aufgrund des Anteils der Patientinnen und Patienten mit einem unbekanntem CPS-Status offen.

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

Mortalität

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

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in den Studien GLOW und SPOTLIGHT sowie der Meta-Analyse dieser beiden Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine relevante, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung bewertet.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

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

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

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

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

Symptomatik

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

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

Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

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

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

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

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

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

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

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)

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

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

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

Spezifische UE

Im Detail zeigen sich bei den schweren UEs (mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ oder ≥ 10 Personen in mind. einem Studienarm) im Interventionsarm statistisch signifikante Nachteile bei

„Neutropenie, PT“ (Studie GLOW), „Appetit vermindert, PT“ (Studie GLOW und Meta-Analyse), „Hypoalbuminämie, PT“ (Studie SPOTLIGHT) „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, SOC“, „Asthenie, PT“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, SOC“ (jeweils Studie SPOTLIGHT und Meta-Analyse), „Übelkeit, PT“, „Erbrechen, PT“ (jeweils Studien GLOW und SPOTLIGHT sowie Meta-Analyse), sowie „Gefäßerkrankungen, SOC“ (Meta-Analyse) auf. Ein statistisch signifikanter Vorteil im Interventionsarm trat bei „Alanin-Aminotransferase erhöht, PT“ (Studie SPOTLIGHT und Meta-Analyse) auf.

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

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

Fazit zu Nebenwirkungen

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

Gesamtbewertung / Fazit

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

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

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

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

zeigen sich in den Studien GLOW und SPOTLIGHT sowie der Meta-Analyse überwiegend Nachteile bei spezifischen UEs.

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

Aussagekraft der Nachweise

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

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

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

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

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

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

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

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

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

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

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

In der Gesamtbetrachtung stehen dem positiven Effekt beim Gesamtüberleben Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. Diese Nachteile stellen das Ausmaß der Verbesserung beim

Gesamtüberleben nicht infrage. Hinsichtlich der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine bewertbaren Daten vor. Insgesamt wird daher ein geringer Zusatznutzen festgestellt.

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

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

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

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

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

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

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Geeignete Patienten sollten einen CLDN18.2-positiven Tumorstatus aufweisen, definiert als Anteil von ≥ 75 % der Tumorzellen mit moderater bis starker membranöser CLDN18-immunohistochemischer Färbung, der durch ein CE-gekennzeichnetes In-vitro-Diagnostikum

(IVD) mit entsprechender Zweckbestimmung getestet wurde. Wenn kein CE-gekennzeichnetes IVD verfügbar ist, sollte ein alternativer validierter Test verwendet werden.

2.4 Therapiekosten

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

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

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

Behandlungsdauer:

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Zolbetuximab in Kombination mit Oxaliplatin, Folinsäure, 5-Fluoropuracil (mFOLFOX6)</i>				
<i>Zolbetuximab (Initiale Einzeldosis)</i>				
Zolbetuximab	<u>An Tag 1</u> 1 x an Tag 1	1	1	1
<i>Zolbetuximab (Erhaltungsdosen)</i>				
Zolbetuximab	<u>Ab Tag 21</u> 1 x alle 21 Tage	16,4	1	16,4
	oder			
	<u>Ab Tag 14</u> 1 x alle 14 Tage	25,1	1	25,1
<i>in Kombination mit mFOLFOX6</i>				
Oxaliplatin	1 x an Tag 1, 15 und 29 eines 42-Tage Zyklus	8,7	3	26,1

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

Verbrauch:

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

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

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

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Zolbetuximab in Kombination mit Oxaliplatin, Folinsäure, 5-Fluorouracil (mFOLFOX6)</i>					
<i>Zolbetuximab (Initiale Einzeldosis)</i>					
Zolbetuximab	800 mg/m ² = 1528,0 mg	1528,0 mg	16 x 100 mg	1	16 x 100 mg
<i>Zolbetuximab (Erhaltungsdosen)</i>					
Zolbetuximab	600 mg/m ² = 1146,0 mg	1146,0 mg	12 x 100 mg	16,4	196,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg/m ² = 764,0 mg	764,0 mg	8 x 100 mg	25,1	200,8 x 100 mg
<i>in Kombination mit mFOLFOX6</i>					
Oxaliplatin	85 mg/m ² = 162,4 mg	162,4 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
Folinsäure	400 mg/m ² = 764,0 mg	764,0 mg	1 x 800 mg	26,1	26,1 x 800 mg
5-Fluorouracil (5-FU)	<i>Bolus</i> 400 mg/m ² = 764,0 mg	764,0 mg	1 x 1000 mg	26,1	26,1 x 1000 mg
	<i>Dauerinfusion</i> 2400 mg/m ² = 4584,0 mg	4584,0 mg	1 x 5000 mg		26,1 x 5000 mg
<i>Zolbetuximab in Kombination mit Oxaliplatin und Capecitabin (CAPOX)</i>					
<i>Zolbetuximab (Initiale Einzeldosis)</i>					
Zolbetuximab	800 mg/m ² = 1528,0 mg	1528,0 mg	16 x 100 mg	1	16 x 100 mg
<i>Zolbetuximab (Erhaltungsdosen)</i>					
Zolbetuximab	600 mg/m ² = 1146,0 mg	1146,0 mg	12 x 100 mg	16,4	196,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg/m ² = 764,0 mg	764,0 mg	8 x 100 mg	25,1	200,8 x 100 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<i>in Kombination mit CAPOX</i>					
Oxaliplatin	130 mg/m ² = 248,3 mg	248,3 mg	1 x 200 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 200 mg + 17,4 x 50 mg
Capecitabin	1000 mg/m ² = 1800,0 mg	3600,0 mg	6 x 500 mg + 4 x 150 mg	243,6	1461,6 x 500 mg + 974,4 x 150 mg

Kosten:

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

Kosten der Arzneimittel:

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

Bezeichnung der Therapie	Packungs-größe	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Zolbetuximab 100mg	3 PII	1983,53 €	1,77 €	109,99 €	1871,77 €
Calciumfolinat ⁴ 800 mg	1 ILO	304,65 €	1,77 €	23,20 €	279,45 €
Capecitabin ⁴ 150 mg	120 FTA	54,15 €	1,77 €	3,39 €	48,76 €
Capecitabin ⁴ 500 mg	120 FTA	151,84 €	1,77 €	11,11 €	138,96 €
5-Fluorouracil ⁴ 5000 mg	1 ILO	34,02 €	1,77 €	1,80 €	30,45 €
5-Fluorouracil ⁴ 1000 mg	1 ILL	16,67 €	1,77 €	0,42 €	14,48 €
Oxaliplatin 50 mg	1 IFK	107,06 €	1,77 €	4,54 €	100,75 €
Oxaliplatin 200 mg	1 IFK	396,85 €	1,77 €	18,30 €	376,78 €

⁴ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungs-größe	Kosten (Apotheken abgabe-preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILL = Injektions-/Infusionslösung; ILO = Injektionslösung; PII = Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. April 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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

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

Sonstige GKV-Leistungen:

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

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien

zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

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

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

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

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

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

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

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

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

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

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

Kombinationspartner

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

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

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

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

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall,

dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

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

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

Benennung

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

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

Ausnahme von der Benennung

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

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

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der

Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

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

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

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

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

Referenzen:

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

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

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

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

Die mündliche Anhörung fand am 10. März 2025 statt.

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

Am 28. März 2025 wurde eine neue Version der Dossierbewertung des G-BA erstellt. Diese Version 1.1 vom 28. März 2025 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 3. Februar 2025

und wurde dem Unterausschuss Arzneimittel in seiner Sitzung am 8. April 2025 zur Kenntnis gegeben. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst.

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

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

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

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. Januar 2025	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	4. März 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. März 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18. März 2025 1. April 2025	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. April 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. April 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 17. April 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken