

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Zolbetuximab (VYLOY™)*

Astellas Pharma GmbH

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 30.10.2024

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
1.1 Administrative Informationen .....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	27

## Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	8
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse und Ableitung des Zusatznutzens.....	16
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	25
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
5-FU	5-Fluorouracil
ASK-Nummer	Arzneistoffkatalog Nummer
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
CAPOX	Capecitabin + Oxaliplatin
CE	<i>Conformité Européenne</i>
CLDN18.2	Claudin18.2
CPS	<i>Combined Positive Score</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
EK	Europäische Kommission
EORTC QLQ-C30	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i> (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 Items)
EORTC QLQ-OG25	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Oesophago-Gastric Module 25</i>
EORTC QLQ-STO22	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Stomach 22</i>
EOX	Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin
EQ-5D VAS	<i>European Quality of Life Five-Domain Visual Analogue Scale</i>
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEJ	Gastroösophagealer Übergang ( <i>gastro-oesophageal junction</i> )
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 ( <i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i> )
HR	<i>Hazard Ratio</i>
ICD	<i>International Classification of Diseases</i>
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, <i>German Modification</i>
IRC	<i>Independent Review Committee</i>
KI	Konfidenzintervall

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
mFOLFOX6	5-FU + Oxaliplatin +Folinsäure (modifiziert)
MID	<i>Minimal Important Difference</i>
n	Anzahl Patienten mit Ereignis
N	Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse
n. b.	Nicht berechenbar
n. e.	Nicht erreicht
ODD	<i>Orphan Drug Designation</i>
OS	Gesamtüberleben ( <i>Overall Survival</i> )
PD-L1	<i>Programmed Cell Death Ligand-1</i>
PT	<i>Preferred Term</i>
PZN	Pharmazentralnummer
RECIST	<i>Response Criteria in Solid Tumors</i>
RMP	<i>Risk-Management-Plan</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	<i>Standard Organ Class</i>
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
UEBI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
UICC	<i>Union Internationale Contre le Cancer</i>
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Astellas Pharma GmbH
<b>Anschrift:</b>	Ridlerstraße 57 80339 München Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	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)	19.09.2024	A
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>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>)</p>		

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN18.2 positiv sind	Nicht zutreffend <sup>c</sup>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.  c: Zolbetuximab ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, sodass der medizinische Nutzen und Zusatznutzen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Eine Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht notwendig.</p> <p>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>); SGB: Sozialgesetzbuch</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Zolbetuximab wurde seitens der Europäischen Kommission (EK) am 19.09.2024 zugelassen und mit Bestätigung der Orphan Drug Designation (ODD) als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens eingestuft. Als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gilt der medizinische Zusatznutzen von Zolbetuximab nach § 35a Abs. 1 Satz 3 SGB V durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht vorgelegt werden.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Zur Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Zolbetuximab wird die Metaanalyse der randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) GLOW und FAST herangezogen, in denen die Wirksamkeit und Sicherheit von Zolbetuximab in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-haltigen Chemotherapie gegenüber einer Fluoropyrimidin- und Platin-haltigen Chemotherapie (GLOW: Placebo + CAPOX (Capecitabin + Oxaliplatin); FAST: EOX (Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin)) im Rahmen einer Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit CLDN18.2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, untersucht wurde. Maßgeblich ist jeweils der finale Datenschnitt (GLOW: 12.01.2024; FAST: 31.01.2019).

Im Anwendungsgebiet (AWG) liegt außerdem die randomisierte, kontrollierte Studie SPOTLIGHT vor, in der Zolbetuximab in Kombination mit mFOLFOX6 (Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure) gegenüber Placebo + mFOLFOX6 verglichen wurde. Aufgrund der fehlenden Zulassung wurde das Chemotherapie-Regime mFOLFOX6 im kürzlich abgeschlossenen Verfahren zu Pembrolizumab (2024-01-01-D-1024) nicht als Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) berücksichtigt und wird demzufolge im vorliegenden Dossier nicht für die Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen. Die Ergebnisse zur Studie SPOTLIGHT werden aufgrund der Relevanz von mFOLFOX6 in der Versorgung ergänzend im Ergebnisteil des Moduls 4A beschrieben.

### **Mortalität**

Gegenüber der Kombinationschemotherapie konnte durch Zolbetuximab das Sterberisiko statistisch signifikant um 30 % reduziert werden (HR: 0,699 (95 %-KI [0,582; 0,839]),  $p = 0,0001$ ). Das kombinierte mediane Gesamtüberleben (OS) aus GLOW und FAST betrug 14,4 versus 11,1 Monate, was einem Unterschied im medianen Überleben von 3,3 Monaten zugunsten von Zolbetuximab entspricht. Auch bei den Überlebensraten zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil. Zu Monat 24 war diese im Interventionsarm bereits 80 % höher und ab Monat 36 mehr als doppelt so hoch als im Kontrollarm. Die genannten Effekte sind in den Einzelstudien konsistent und statistisch signifikant zugunsten der Therapie mit

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Zolbetuximab. Die ergänzend dargestellte Studie SPOTLIGHT bestätigt den statistisch signifikanten und klinisch hochrelevanten Vorteil von Zolbetuximab.

**Morbidität**

Das Risiko für eine Krankheitsprogression oder Tod im Beobachtungszeitraum konnte unter Zolbetuximab statistisch signifikant um 37 % reduziert werden (HR: 0,629 (95 %-KI [0,513; 0,772]);  $p < 0,0001$ ). Die Effekte sind konsistent in den Einzelstudien.

In Bezug auf die Symptomatik ergab sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Zolbetuximab für die Symptomskala Diarrhö (HR: 0,707 (95 %-KI [0,550; 0,910]),  $p = 0,0071$ ).

Der Nachteil in der Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ (HR: 1,465 (95 %-KI [1,182; 1,817]),  $p = 0,0005$ ) wird im Rahmen der Sicherheit berücksichtigt, da Übelkeit und Erbrechen auch als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (UEBI) definiert wurden. Insgesamt zeigte sich ein Erhalt der Symptomatik und des allgemeinen Gesundheitszustandes unter Zolbetuximab.

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 Items, EORTC QLQ-C30), lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vor. Basierend auf den graphischen Darstellungen des Verlaufs bleibt der globale Gesundheitsstatus über die Zeit erhalten.

**Sicherheit**

Für unerwünschte Ereignisse (UE) mit *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) Grad  $\geq 3$  lagen statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Zolbetuximab vor (HR: 1,221 (95 %-KI [1,009; 1,478]),  $p = 0,0404$ ). Zusatzanalysen zeigten, dass der beobachtete Effekt durch das frühe Auftreten der UE Übelkeit und Erbrechen bedingt war und alle weiteren schweren UE zwischen dem Interventions- und Vergleichsarm ausgeglichen waren (Schwere UE ohne Übelkeit und Erbrechen, HR 1,061 (95 %-KI [0,872; 1,290]),  $p = 0,5545$ ; Schwere UE ohne Übelkeit und Erbrechen an Tag 1 der Behandlung, 1,145 ([0,943, 1,391]),  $p = 0,1707$ ). Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) sowie für Abbrüche aufgrund von UE wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt. Es zeigten sich lediglich vereinzelte Unterschiede bei den schweren und schwerwiegenden UE nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) sowie den UEBI. Letztere waren überwiegend von nicht schwerer Ausprägung.

Übelkeit war mit einer medianen Dauer von drei Tagen ein temporäres UE. Episoden von Erbrechen lösten sich im Median innerhalb des gleichen Tages wieder auf. Darüber hinaus traten diese UE vor allem im ersten Behandlungszyklus auf, in folgenden Zyklen nahm die Inzidenz ab. Übelkeit und Erbrechen sind im AWG bekannte und handhabbare Nebenwirkungen, die sich mit antiemetischer Prophylaxe mildern oder verhindern lassen können.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN18.2 positiv sind	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		
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> )		

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse und Ableitung des Zusatznutzens

Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie		(Placebo +) Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie	Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median <sup>a</sup> Monate	n/N (%)	Median <sup>a</sup> Monate	HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c,d</sup>	
<b>Mortalität</b>						
<b>Gesamtüberleben</b>						
Metaanalyse	225/310 (72,6)	14,4 <sup>e</sup>	261/311 (83,9)	11,1 <sup>e</sup>	0,699 [0,582; 0,839] p = 0,0001 Überlebensraten (Monate) <sup>e</sup> 12M: 58 % vs. 47 % 24M: 30 % vs. 17 % 36M: 18 % vs. 8 % 48M: 14 % vs. 7 %	<b>Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen</b>
<i>GLOW</i>	180/254 (70,9)	14,3	207/253 (81,8)	12,2	0,763 [0,622; 0,936] p = 0,0094	
<i>FAST</i>	45/56 (80,4)	16,5	54/58 (93,1)	8,9	0,493 [0,328; 0,742] p = 0,0006	
<b>Morbidität</b>						
<b>Progressionsfreies Überleben (IRC)</b>						
Metaanalyse	184/310 (59,4)	n. b. <sup>f</sup>	226/311 (72,7)	n. b. <sup>f</sup>	0,629 [0,513; 0,772] p < 0,0001	<b>Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>
<i>GLOW</i>	153/254 (60,2)	8,2	182/253 (71,9)	6,8	0,689 [0,552; 0,860] p = 0,0009	
<i>FAST</i>	31/56 (55,4)	9,0	44/58 (75,9)	5,7	0,387 [0,231; 0,646] p = 0,0002	
<b>Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30</b>						
<b>Übelkeit und Erbrechen (Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte)<sup>g</sup></b>						
Metaanalyse	189/310 (61,0)	n. b. <sup>f</sup>	170/311 (54,7)	n. b. <sup>f</sup>	1,465 [1,182; 1,817] p = 0,0005	<b>Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>
<i>GLOW</i>	164/254 (64,6)	1,7	144/253 (56,9)	3,9	1,575 [1,248; 1,986] p = 0,0001	
<i>FAST</i>	25/56 (44,6)	5,7	26/58 (44,8)	5,7	0,947 [0,535; 1,676] p = 0,8583	
<b>Diarrhö (Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte)<sup>g</sup></b>						
Metaanalyse	112/310 (36,1)	n. b. <sup>f</sup>	143/311 (46,0)	n. b. <sup>f</sup>	0,707 [0,550; 0,910] p = 0,0071	<b>Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>
<i>GLOW</i>	98/254 (38,6)	9,1	123/253 (48,6)	5,0	0,765 [0,584; 1,001] p = 0,0519	
<i>FAST</i>	14/56 (25,0)	26,1	20/58 (34,5)	6,2	0,408 [0,200; 0,834] p = 0,0115	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie		(Placebo +) Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie	Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median <sup>a</sup> Monate	n/N (%)	Median <sup>a</sup> Monate	HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c,d</sup>	
<b>Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25</b>						
Reflux (Zeit bis zur ersten Verschlechterung $\geq$ 10 Punkte) <sup>g</sup>						
<i>GLOW</i>	124/254 (48,8)	4,4	110/253 (43,5)	6,3	1,332 [1,023; 1,734] <i>p</i> = 0,0331	
Trockener Mund (Zeit bis zur ersten Verschlechterung $\geq$ 10 Punkte) <sup>g</sup>						
<i>GLOW</i>	103/254 (40,6)	8,1	129/253 (51,0)	4,2	0,695 [0,534; 0,906] <i>p</i> = 0,0067	
<b>Symptomatik anhand des EORTC QLQ-STO22</b>						
Trockener Mund (Zeit bis zur ersten Verschlechterung $\geq$ 10 Punkte) <sup>g</sup>						
<i>FAST</i>	18/56 (32,1)	8,8	22/58 (37,9)	3,1	0,519 [0,272; 0,988] <i>p</i> = 0,0458	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30						Zusatznutzen nicht belegt
<b>Sicherheit</b>						
<b>UE Gesamt (ergänzend)</b>						
Metaanalyse	306/309 (99,0)	n. b. <sup>f</sup>	301/306 (98,4)	n. b. <sup>f</sup>	2,063 [1,739; 2,448] <i>p</i> < 0,0001	
<i>GLOW</i>	251/254 (98,8)	0,0	244/249 (98,0)	0,1	2,242 [1,856; 2,709] <i>p</i> < 0,0001	
<i>FAST</i>	55/55 (100,0)	0,0	57/57 (100,0)	0,0	1,420 [0,951; 2,120] <i>p</i> = 0,1226	
<b>Schwere UE</b>						
Metaanalyse	227/309 (73,5)	n. b. <sup>f</sup>	209/306 (68,3)	n. b. <sup>f</sup>	1,221 [1,009; 1,478] <i>p</i> = 0,0404	
<i>GLOW</i>	186/254 (73,2)	2,6	175/249 (70,3)	3,6	1,229 [0,997; 1,515] <i>p</i> = 0,0575	Zusatznutzen nicht belegt
<i>FAST</i>	41/55 (74,5)	2,9	34/57 (59,6)	3,4	1,182 [0,741; 1,884] <i>p</i> = 0,4835	
<b>Ergänzende Analyse 1: Schwere UE ohne Übelkeit und Erbrechen</b>						
Metaanalyse	210/309 (68,0)	n. b. <sup>f</sup>	205/306 (67,0)	n. b. <sup>f</sup>	1,061 [0,872; 1,290] <i>p</i> = 0,5545	
<b>Ergänzende Analyse 2: Schwere UE ohne Übelkeit und Erbrechen an Tag 1 der Behandlung</b>						
Metaanalyse	217/309 (70,2)	n. b. <sup>f</sup>	205/306 (67,0)	n. b. <sup>f</sup>	1,145 [0,943; 1,391] <i>p</i> = 0,1707	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie		(Placebo +) Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie	Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median <sup>a</sup> Monate	n/N (%)	Median <sup>a</sup> Monate	HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c,d</sup>	
<b>SUE</b>						
Metaanalyse	139/309 (45,0)	n. b. <sup>f</sup>	140/306 (45,8)	n. b. <sup>f</sup>	0,998 [0,787; 1,266] p = 0,9890	
<i>GLOW</i>	123/254 (48,4)	8,6	126/249 (50,6)	8,0	0,972 [0,756; 1,251] p = 0,8199	
<i>FAST</i>	16/55 (29,1)	n. e.	14/57 (24,6)	n. e.	1,241 [0,605; 2,546] p = 0,5524	
<b>Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE</b>						
Metaanalyse	92/309 (29,8)	n. b. <sup>f</sup>	75/306 (24,5)	n. b. <sup>f</sup>	1,243 [0,914; 1,692] p = 0,1658	
<i>GLOW</i>	81/254 (31,9)	n. e.	64/249 (25,7)	n. e.	1,291 [0,928; 1,796] p = 0,1285	
<i>FAST</i>	11/55 (20,0)	n. e.	11/57 (19,3)	n. e.	0,965 [0,409; 2,274] p = 0,9320	
<p>GLOW: Zolbetuximab + CAPOX versus Placebo + CAPOX. Finaler Datenschnitt: 12.01.2024  FAST: Zolbetuximab + EOX versus EOX. Finaler Datenschnitt: 31.01.2019  Metanalyse basierend auf inverser Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte und Varianzen.  a: Mediane basierend auf der Brookmeyer-Crowley Methode  b: GLOW: HR und 95% KI basierend auf stratifiziertem (Region [Asien vs. nicht-Asien], Anzahl der Organe mit Metastasen [0-2 vs. ≥ 3] und vorherige Gastrektomie [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell.  FAST: HR und 95% KI basierend auf stratifiziertem (Messbarkeit der Erkrankung gemäß RECIST v1.1 zu <i>Baseline</i> [messbar vs. nicht messbar]) Cox-Regressionsmodell.  c: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test.  d: Angaben zur Heterogenität für Endpunkte, für die eine metanalytische Zusammenfassung durchgeführt werden konnte, befinden sich im Modul 4A (Abschnitt 4.3.1.3).  e: Mediane und Überlebensraten ergänzend berechnet auf Basis einer gepoolten Analyse. Überlebensraten basierend auf Kaplan-Meier. Konfidenzintervalle basierend auf log-log Transformation nach Kalbfleisch-Prentice.  f: Median aufgrund aggregierter Metaanalyse für diesen Endpunkt nicht berechnet.  g: Zunahme des Scores um mindestens die MID ist gleichbedeutend mit einer Verschlechterung der Symptomatik.</p> <p>Abkürzungen: CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; EORTC QLQ-C30: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i> (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 Items); EORTC QLQ-OG25: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Oesophago-Gastric Module 25</i>; EORTC QLQ-STO22: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Stomach 22</i>; EOX: Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin; HR: <i>Hazard Ratio</i>; IRC: <i>Independent Review Committee</i>; KI: Konfidenzintervall; MID: <i>Minimal Important Difference</i>; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. b.: Nicht berechenbar; n. e.: Nicht erreicht; RECIST: <i>Response Criteria in Solid Tumors</i>; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.</p>						

Die randomisierten, kontrollierten Studien GLOW und FAST weisen insgesamt ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Die angewandten Erhebungsinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind validiert und akzeptiert. Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens liegen valide und konsistente Ergebnisse vor. Auf Basis der metaanalytischen Zusammenfassung der Studien lässt sich insgesamt ein **Beleg** auf einen Zusatznutzen ableiten.

### **Mortalität**

Das Magenkarzinom hat eine schlechte Überlebensprognose und die Patienten im AWG befinden sich in einer palliativen Therapiesituation. Aufgrund der Verlängerung der Überlebensdauer gegenüber CAPOX oder EOX liegt eine bisher nicht erreichte klinisch hochrelevante große Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch Zolbetuximab vor. Daraus ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

### **Morbidität**

Eines der Haupttherapieziele bei einer unheilbaren Erkrankung wie dem fortgeschrittenen Magenkarzinom ist das Hinauszögern eines weiteren Fortschreitens der Erkrankung und der damit assoziierten patientenrelevanten Folgen. Patienten unter Zolbetuximab profitieren von einem deutlich verringerten Risiko, eine Krankheitsprogression zu erleiden. Einzelne Effekte in Symptomskalen (z. B. Diarrhö) unterstreichen den positiven Therapieeffekt von Zolbetuximab. Relevante Nachteile in Symptomskalen spiegeln das Nebenwirkungsprofil sowohl von Zolbetuximab als auch der Chemotherapien wider und werden unter der Sicherheit eingeordnet.

Fragebögen zum Gesundheitszustand zeigten keine relevanten Unterschiede. Es ist hervorzuheben, dass ein Erhalt des Gesundheitszustands bei gleichzeitiger Verlängerung des Gesamtüberlebens und der progressionsfreien Zeit durch Zolbetuximab in der vorliegenden Therapiesituation besonders relevant ist.

Für die Nutzendimension Morbidität lässt sich insgesamt ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableiten**.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

In der palliativen Behandlungssituation des fortgeschrittenen Magenkarzinoms ist der möglichst lange Erhalt der Lebensqualität ein wichtiges Therapieziel. Für den Gesamtscore des EORTC QLQC30-Fragebogens zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Insgesamt konnte die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter Zolbetuximab aufrechterhalten werden. Das kurzfristig vermehrte Auftreten bekannter Nebenwirkungen im AWG, insbesondere Übelkeit und Erbrechen, führte demnach nicht zu einem signifikanten Unterschied in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Für die Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich **kein Zusatznutzen**.

### **Sicherheit**

Die Mehrheit der aufgetretenen Nebenwirkungen spiegelt das bereits bekannte Nebenwirkungsprofil der eingesetzten Chemotherapien wider. Durch die zusätzliche Gabe von Zolbetuximab kommt es zum Teil zu erhöhten Raten dieser Nebenwirkungen, jedoch wird die Komplexität des Nebenwirkungsprofils durch die Kombination nicht zusätzlich gesteigert. Übelkeit war mit einer medianen Dauer von drei Tagen ein temporäres UE. Episoden von Erbrechen lösten sich im Median innerhalb des gleichen Tages wieder auf. Darüber hinaus

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

traten diese UE vor allem im ersten Behandlungszyklus auf, in folgenden Zyklen nahm die Inzidenz ab. Übelkeit und Erbrechen sind im AWG bekannte und handhabbare Nebenwirkungen, die sich mit antiemetischer Prophylaxe mildern oder sogar verhindern lassen können.

Unter Abwägung der beobachteten Effekte, insbesondere unter Berücksichtigung der fehlenden Unterschiede hinsichtlich der Gesamtraten an SUE und Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE, sowie der Tatsache, dass Zolbetuximab zusätzlich gegeben wird, ergibt sich insgesamt **kein Zusatznutzen** in der Nutzenkategorie Sicherheit.

**Gesamtbetrachtung des Zusatznutzens**

Zolbetuximab zeigt folgende statistisch signifikante, klinisch hochrelevante und patientenrelevante Vorteile:

- Eine erhebliche Reduktion des Sterberisikos um 30 % und mehr als eine Verdopplung der 36- bzw. 48-Monats-Überlebensraten in der therapeutisch schwierigen palliativen Therapiesituation des fortgeschrittenen Magenkarzinoms. Dadurch liegt eine große Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor.
- Eine statistisch signifikante deutliche Reduktion des Risikos der Progression oder des Todes um 37 %. Unter Zolbetuximab bleiben ferner Krankheitssymptome kontrolliert und der Gesundheitszustand erhalten.
- Eine Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Kombination mit einem handhabbaren Nebenwirkungsprofil, womit ein maßgebliches Therapieziel in dieser schwierigen Indikation erreicht wird. Die auftretenden UE sind im AWG bereits bekannt und therapeutisch managebar, und waren im Studienverlauf überwiegend temporär.

Durch die zielgerichtete Behandlung mit Zolbetuximab wird erstmalig der hohe medizinische Bedarf nach einer auf Magenkarzinom-Zellen abzielenden Biomarker-basierten Therapie für Patienten mit HER2-negativem und CLDN18.2-positivem Adenokarzinom des Magens und des GEJ adressiert. Die Therapie mit Zolbetuximab ist daher bereits in den Leitlinien abgebildet.

In der Gesamtschau lässt sich eine nachhaltige und deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch Zolbetuximab feststellen. Die erzielten klinisch hochrelevanten Ergebnisse zum Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben überwiegen in dieser besonderen Therapiesituation den temporär erhöht auftretenden Raten an UE deutlich, weshalb insgesamt ein **Beleg auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** vorliegt.

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

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

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

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

Magenkarzinome und Karzinome des GEJ gehören weltweit zu den häufigsten tumorbedingten Todesursachen. Angesichts der oftmals fehlenden oder unspezifischen Symptomatik in frühen Stadien des Magenkarzinoms wird ein Großteil der Erkrankungen erst in einem weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium erkannt. So wird nur ca. jedes fünfte Karzinom in einem frühen Stadium (Stadium I) diagnostiziert und fast 40 % aller Karzinome sind bei Diagnosestellung bereits metastasiert (Stadium IV). Dies hat zur Folge, dass Magenkarzinome mit 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 33–37 % (bezogen auf alle Krankheitsstadien) generell eine ungünstige Prognose aufweisen. Die 5-Jahres-Überlebensrate sinkt zudem mit weiterer Krankheitsprogression und fortschreitendem Krankheitsstadium. So liegen die 5-Jahres-Überlebensraten für Stadium III bei 26–27 % und für Stadium IV bei nur noch 4–6 %.

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

Die Patienten im zugrundeliegenden AWG von Zolbetuximab befinden sich bereits in einem lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten Krankheitsstadium (*Union Internationale Contre le Cancer* (UICC) Stadium IIIB/IIIC und IV). Während der Behandlungsanspruch in frühen oder lokal begrenzten Krankheitsstadien kurativ ist, verfolgt die Therapie bei Inoperabilität sowie im metastasierten Stadium nur noch palliative Behandlungsziele.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Die vorhandenen palliativen Therapieoptionen zur Behandlung von Adenokarzinomen des Magens und GEJ waren mit systemisch medikamentösen Therapien, ergänzt durch lokale Therapiemaßnahmen, lange Zeit sehr begrenzt.

Patienten im Anwendungsgebiet haben eine schlechte Prognose und einen hohen Bedarf an innovativen therapeutischen Optionen. Für Patienten mit HER2-negativen Tumoren stehen nur bei *Programmed Cell Death Ligand-1* (PD-L1) exprimierenden Tumoren die Immuntherapien Nivolumab (*Combined Positive Score* (CPS)  $\geq 5$ ) sowie Pembrolizumab (CPS  $\geq 1$ ) zur Verfügung. Diese limitierten Optionen stehen im Kontrast zur seit 2010 verfügbaren zielgerichteten Therapie mit Trastuzumab für HER2-positive Magenkarzinom Patienten.

Erstmalig wurde mit CLDN18.2 ein Biomarker identifiziert, durch den für Patienten mit einem HER2-negativen Magenkarzinom ein/e deutliche/r Therapiefortschritt bzw. Innovation ermöglicht werden kann, da bei Nachweis von CLDN18.2 der Einsatz von Zolbetuximab möglich ist, das gezielt gegen CLDN18.2 entwickelt worden ist.

Zolbetuximab stellt somit die erste hochspezifische auf Magenkarzinom-Zellen abzielende Biomarker-basierte Therapie für Patienten mit HER2-negativem und CLDN18.2-positivem Adenokarzinom des Magens und des GEJ dar. Dies wird insbesondere durch den großen statistisch signifikanten Überlebensvorteil (Sterberisikoreduktion um 30 %) deutlich. Dieser wird durch die statistisch signifikante deutliche Reduktion des Risikos der Progression oder des Todes um 37 % gestützt. Die Symptomkontrolle konnte erreicht sowie die Lebensqualität und der Gesundheitszustand in Kombination mit einem handhabbaren Nebenwirkungsprofil erhalten werden. Hinsichtlich der Gesamtraten an SUE und Behandlungsabbrüchen aufgrund UE konnte trotz zusätzlicher Gabe von Zolbetuximab kein Unterschied gegenüber des Kontrollarms beobachtet werden. Die auftretenden UE sind im AWG bereits bekannt und therapeutisch managebar, und waren im Studienverlauf überwiegend temporär.

Zolbetuximab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-haltiger Chemotherapie leistet einen therapeutisch bedeutsamen Beitrag zur Behandlung von fortgeschrittenen Adenokarzinomen des Magens und des GEJ, da für das Patientenkollektiv mit HER2-negativen sowie CLDN18.2-positiven Tumoren eine auf Magenkarzinom-Zellen abzielende Biomarker-basierte effektive Therapie zur Verfügung steht. Die Therapie mit Zolbetuximab ist daher bereits in Leitlinien abgebildet.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN18.2 positiv sind	2.588 bis 3.264
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
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> )		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN18.2 positiv sind	Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN18.2 positiv sind	beträchtlich	2.588 bis 3.264
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>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>)</p>				

## 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN18.2 positiv sind	<b>Zolbetuximab + CAPOX</b> 142.780,87 € <sup>b</sup> oder 146.401,46 € <sup>c</sup>
		<b>Zolbetuximab + EOX</b> 144.598,28 € <sup>b</sup> oder 148.218,88 € <sup>c</sup>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  b: 600 mg/m<sup>2</sup> alle drei Wochen  c: 400 mg/m<sup>2</sup> alle zwei Wochen</p> <p>Abkürzungen: CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; CLDN18.2: Claudin18.2; EOX: Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>); GEJ: Gastroösophagealer Übergang (<i>gastro-oesophageal junction</i>)</p>		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN18.2 positiv sind	Nicht zutreffend <sup>b</sup>		
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Zolbetuximab ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, sodass der medizinische Nutzen und Zusatznutzen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Nachweise gegenüber der zVT, u.a. Kostenberechnungen, sind nicht darzulegen.</p> <p>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>)</p>				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

Wenn vor Verabreichung von Zolbetuximab Übelkeit und/oder Erbrechen auftreten, sollten die Symptome auf Grad  $\leq 1$  abgeklungen sein, bevor die erste Infusion verabreicht wird.

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

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

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

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Für Patienten  $\geq 65$  Jahren, Patienten mit leichter oder moderater Nierenfunktionsstörung sowie Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es wurde keine Dosisempfehlung für Patienten mit schwerer Nierenfunktions- und für Patienten mit moderater oder schwerer Leberfunktionsstörung festgelegt. Es gibt keinen relevanten Nutzen von Zolbetuximab bei Kindern und Jugendlichen.

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

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

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

Es wurden keine formalen Studien zu pharmakokinetischen Arzneimittelwechselwirkungen mit Zolbetuximab durchgeführt. Metabolische Arzneimittelwechselwirkungen werden nicht erwartet.

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

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