

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Zolbetuximab (VYLOY™)

Astellas Pharma GmbH

Modul 3A

Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore Claudin18.2 positiv sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 30.10.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	23
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	31
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	38
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	39
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	40
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	47
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	47
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	52
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	55
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	57
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	65
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	66
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	67
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	68
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	70
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	70
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	80
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	81
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	82
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	83
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	83
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	84
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	85
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	89

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: UICC-TNM-Klassifikation	18
Tabelle 3-2: UICC-TNM-Stadieneinteilung	18
Tabelle 3-3: Medianes Gesamtüberleben und Überlebensraten in GLOW, FAST und SPOTLIGHT	23
Tabelle 3-4: Inzidenz der bösartigen Neubildungen des Magens (ICD-10 C16) nach Geschlecht in Deutschland in den Jahren 2015 bis 2019.	24
Tabelle 3-5: 5-Jahres-Prävalenz der bösartigen Neubildungen des Magens (ICD-10 C16) nach Geschlecht in Deutschland in den Jahren 2015 bis 2019	26
Tabelle 3-6: Mortalität des Magenkarzinoms (ICD-10 C16) nach Geschlecht in Deutschland in den Jahren 2016 bis 2020	27
Tabelle 3-7: Mortalität des Magenkarzinoms (ICD-10 C16) nach Altersgruppen in Deutschland in den Jahren 2016 bis 2020	28
Tabelle 3-8: Extrapolation der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Magenkarzinoms (ICD-10 C16) für die Jahre 2015 bis 2029.....	31
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	32
Tabelle 3-10: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation und der Anzahl an GKV-Patienten in der Zielpopulation für das Jahr 2024.....	37
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	38
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	56
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	61
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)....	63
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	65
Tabelle 3-20: Empfohlene Dosis von Zolbetuximab auf Grundlage der Körperoberfläche	71
Tabelle 3-21: Dosisanpassungen für Zolbetuximab	71

Tabelle 3-22: Empfohlene Infusionsraten für die einzelnen Zolbetuximab-Infusionen	73
Tabelle 3-23: Nebenwirkungen	78
Tabelle 3-24: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	82
Tabelle 3-25: Pharmakovigilanzpläne – Laufende und geplante Studien im Pharmakovigilanz-Entwicklungsplan.....	82
Tabelle 3-26: Zusammenfassende Darstellung der Maßnahmen zur Risikominimierung	83
Tabelle 3-27: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	85

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Anatomie des Magens.	13
Abbildung 2: Relatives Überleben für Patienten mit bösartiger Neubildung des Magens (ICD-10 C16) nach UICC.	16
Abbildung 3: Altersspezifische Neuerkrankungsraten der bösartigen Neubildungen des Magens (ICD-10 C16) nach Geschlecht in Deutschland im Jahr 2019 je 100.000 Einwohner.	25
Abbildung 4: Altersstandardisierte Neuerkrankungsrate der bösartigen Neubildungen des Magens (ICD-10 C16) nach Geschlecht in Deutschland in den Jahren 1999 bis 2019.	25
Abbildung 5: Prävalenz der bösartigen Neubildungen des Magens (ICD-10 C16) in Deutschland im Jahr 2019 nach Altersgruppen und Geschlecht.	27
Abbildung 6: Absolutes und relatives Überleben des Magenkarzinoms (ICD-10 C16) in Deutschland; Datenbasis 2019/2020.	29
Abbildung 7: Relatives 5-Jahres-Überleben des Magenkarzinoms (ICD-10 C16) nach Histologie und Geschlecht in Deutschland; Datenbasis 2019/2020.	29
Abbildung 8: Altersstandardisierte Mortalitätsrate des Magenkarzinoms (ICD-10 C16) in Deutschland in den Jahren 1999 bis 2019.	30
Abbildung 9: Herleitung der Zielpopulation für das vorliegende AWG.	33

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentrenten
AST	Aspartataminotransferase
AWG	Anwendungsgebiet
CAPOX	Capecitabin + Oxaliplatin
CE	<i>Conformité Européenne</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CIN	Chromosomal instabil
CLDN	Claudin
COVID-19	Coronavirus SARS-CoV-2
CPS	<i>Combined Positive Score</i>
CT	Computertomographie
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
Dsfl	Durchstechflasche
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EBV	Epstein-Barr-Virus
EC	Europäische Kommission (<i>European Commission</i>)
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
EOX	Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
EU	Europäische Union
FI	Fachinformation
FTA	Filmtabletten
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC	Magenkarzinom (<i>gastric cancer</i>)
GEJ	Gastroösophagealer Übergang (<i>gastro-oesophageal junction</i>)
GEJC	Karzinom des gastroösophagealen Übergangs (<i>gastro-oesophageal junction cancer</i>)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

Abkürzung	Bedeutung
GS	Genomisch stabil
<i>H. pylori</i>	Helicobacter-pylori
HDGC	Hereditäres diffuses Magenkarzinom
HER2	Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>)
HNPCC	Hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polyposis
HR	<i>Hazard Ratio</i>
ICD	<i>International Classification of Diseases</i>
IRR	Infusionsbedingte Reaktion (<i>Infusion-related reaction</i>)
IU	<i>International Unit</i>
IVD	In-vitro-Diagnostikum
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KOF	Körperoberfläche
KrCL	Kreatininclearance
mFOLFOX6	Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure (modifiziertes FOLFOX-6-Schema)
MSI	Mikrosatelliten instabil
NCI-CTCAE	<i>National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
ODD	<i>Orphan Drug Designation</i>
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
OS	Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>)
PD-L1	<i>Programmed Death-Ligand 1</i>
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PSURs	Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (<i>Periodic Safety Update Reports</i>)
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	<i>Risk-Management-Plan</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
T-BIL	Gesamtbilirubin
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen (<i>Tumor, Nodes and Metastases</i>)

Abkürzung	Bedeutung
TRM	Tumorregister München
UICC	Internationale Vereinigung gegen Krebs (<i>Union Internationale Contre le Cancer</i>)
ULN	<i>Upper limit of normal</i>
USA	<i>United States of America</i>
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	<i>World Health Organization</i>
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Zolbetuximab (VYLOY™) ist in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-haltiger Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*, HER2)-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (*gastro-oesophageal junction*, GEJ) angezeigt, deren Tumore Claudin (CLDN) 18.2 positiv sind (siehe Abschnitt 4.2) (1).

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 (2). 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.

Zur Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzen von Zolbetuximab wird primär 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) (3) 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.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Da es sich bei Zolbetuximab um ein Arzneimittel für ein seltenes Leiden (Orphan Drug) handelt, ist ein Vergleich gegenüber der zVT nicht relevant (siehe Abschnitt 3.1.1).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Zolbetuximab erfüllt die Kriterien zur Klassifizierung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (4). Gemäß Anlage II.1, Abschnitt 1.3 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA ist damit eine Beschreibung der Herleitung der zVT im Abschnitt 3.1 nicht erforderlich (5).

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Neben den Informationen zur ODD von Zolbetuximab wurden die Angaben zum zugelassenen AWG aus der Fachinformation entnommen. Aufgrund der ODD von Zolbetuximab ist die Vorlage von Nachweisen zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT nicht erforderlich, womit auch die Beschreibung der Informationsbeschaffung zur Identifikation dieser Nachweise entfällt.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Astellas Pharma Europe B.V. Vyloy™ 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 09.2024. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 02.10.2024]. 2024.
2. Europäische Kommission (EK). Union Register of medicinal products for human use. Product information. Vyloy [online]. Stand: 26.09.2024. URL: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1856.htm> [Zugriff: 02.10.2024]. 2024.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) – Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, PD-L1- Expression ≥ 1 , HER2-, Erstlinie, Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Chemotherapie) [online]. Stand: 20.06.2024. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10583/2024-06-20-AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-1024_TrG.pdf [Zugriff: 24.06.2024]. 2024.
4. Europäische Kommission (EK). BESCHLUSS DER KOMMISSION vom 26.11.2010 über die Ausweisung des Arzneimittels "Chimärer monoklonaler Antikörper gegen Claudin-18 Splice Variante 2" als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates. [online]. Stand: 26.11.2010. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010112692872/dec_92872_de.pdf [Zugriff: 10.09.2024]. 2010.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. [online]. Stand: 29.08.2024. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3559/VerfO_2024-06-20_iK_2024-08-29.pdf [Zugriff: 10.09.2024]. 2024.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Zolbetuximab 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 GEJ angezeigt, deren Tumore CLDN18.2 positiv sind (siehe Abschnitt 4.2) (1).

Definition und Häufigkeit

Karzinome der Magenregion umfassen adenosquamöse Karzinome, Plattenepithelkarzinome, kleinzellige Karzinome, undifferenzierte Karzinome sowie das Adenokarzinom. Das Adenokarzinom ist mit 90 bis 95 % das meist vorkommende Karzinom der Magenregion und wird von anderen Magenkarzinomen aufgrund des histologischen Zelltyps differenziert (2). Es handelt sich um eine maligne Neoplasie, die in den Epithelien des Drüsengewebes entsteht (3). Adenokarzinome des Magens und des GEJ können im distalen Magen (Antrum, Pylorus), im mittleren Drittel (Fundus und Korpus) sowie in den proximalen Abschnitten der Kardia entstehen (siehe Abbildung 1) (4, 5).

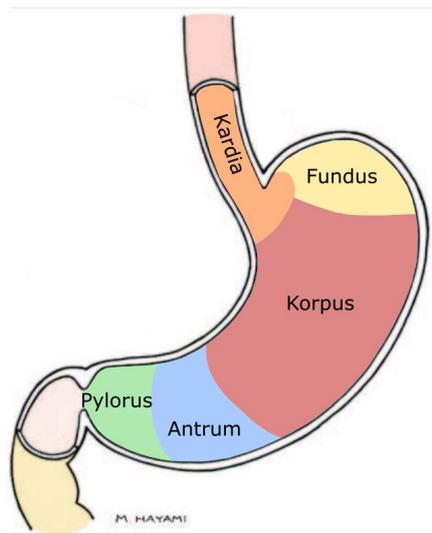


Abbildung 1: Anatomie des Magens.

Quelle: modifiziert nach (6).

Magenkarzinome und Karzinome des gastroösophagealen Übergangs gehören weltweit zu den häufigsten tumorbedingten Todesursachen. In Deutschland wird die Zahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2019 vom Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) mit 14.877 angegeben (7). Männer waren mit 9.131 Neuerkrankungen deutlich häufiger betroffen als Frauen (5.746 Neuerkrankungen) (8). Das Erkrankungsrisiko steigt bei beiden Geschlechtern mit zunehmendem Alter, jedoch erkranken Männer durchschnittlich mit 71 Jahren fünf Jahre früher als Frauen (76 Jahre) (9).

Risikofaktoren

Risikofaktoren können in erworbene und genetische Faktoren unterteilt werden. Infektionen mit dem Bakterium *Helicobacter-pylori* (*H. pylori*) und dem Epstein-Barr-Virus (EBV) gehören zu den erworbenen Risikofaktoren. Das Krebsrisiko wird ebenfalls durch Alkohol- und Nikotin- sowie hohen Salz- und Fleischkonsum erhöht. Genetische Risikofaktoren umfassen das hereditäre Kolorektalkarzinom ohne Polyposis (HNPCC, Lynch Syndrom) (10), die Zugehörigkeit zu einer Familie mit hereditärem diffusem Magenkarzinom (HDGC) (11) und das Peutz-Jeghers Syndrom (4). Des Weiteren haben Verwandte ersten Grades von an Magenkarzinom Erkrankten gegenüber der Allgemeinbevölkerung ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko, ein Adenokarzinom der Magenregion zu entwickeln. Ist mehr als ein Verwandter ersten Grades erkrankt, ist das Risiko um ein Zehnfaches erhöht (4).

Die Risikofaktoren werden auch anhand der unterschiedlichen anatomischen Lokalisation zu differenziert. Distale Magenkarzinome (am Magenausgang) sind häufiger mit einer *H. pylori*-Infektion der Magenschleimhaut, salzreicher Ernährung und geringer Obst- und Gemüsezufuhr assoziiert. Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs hingegen werden oftmals mit Adipositas und gastroösophagealem Reflux in Zusammenhang gebracht (4).

Ätiologie und Pathogenese

Die Ursachen für die Entstehung von Adenokarzinomen des Magens und des GEJ sind multifaktoriell und noch nicht vollständig geklärt. Bekannt ist, dass es sich um einen sequenziellen, mehrstufigen Prozess handelt, der sich über verschiedene präkanzeröse Zwischenstufen und histologisch definierte Läsionen entwickelt (4). Im Gegenteil zum diffusen Typ nach der Laurén-Klassifikation (siehe Unterabschnitt „Klassifikationen“), ist dieser Stufenprozess für den intestinalen Typ gut charakterisiert (3, 4). Histologisch fassbare Bestandteile stehen in engem Zusammenhang mit Risikofaktoren, die die Entstehung dieses Karzinoms begünstigen. Der wesentliche Risikofaktor ist eine Infektion der Magenschleimhaut mit dem Erreger *H. pylori*. Aktuell werden 89 % der Nicht-Kardia-Karzinome dem Einfluss einer *H. pylori*-Infektion zugeschrieben (5). Bei ca. 9 % aller Patienten fällt der Nachweis des EBV im Magenkarzinomgewebe positiv aus; EBV-positive Karzinome bilden ebenfalls eine Tumorgruppe, die durch eine Entzündungsreaktion gekennzeichnet ist (3, 5). Wird eine Magenschleimhautentzündung chronisch, löst dies häufig eine onkogene Kaskade aus. Diese beginnt mit Veränderungen des Mikrobioms und entwickelt sich über Schleimhautatrophie/Metaplasie nach weiteren molekularen Veränderungen zu einer Neoplasie. Diese metaplastischen Veränderungen im oberen Gastrointestinaltrakt sind als frühe

Krebsvorläufer bekannt, aber ihre genauen molekularen Mechanismen und die genaue Rolle der Vorläuferzellen bleiben Gegenstand intensiver Untersuchungen (5, 12). Das Risiko der Karzinomentstehung hängt allerdings auch von Wirts-, Umwelt- und bakteriellen Virulenzfaktoren sowie Ernährungsgewohnheiten ab (5).

Symptomatik und Diagnose

Magenfrühkarzinome sind in der Regel asymptomatisch. Sofern Symptome auftreten, sind diese meist unspezifisch und werden daher nicht als Warnsignale für Adenokarzinome des Magens und/oder GEJ erkannt. Dies können Beschwerden wie Verdauungsstörungen und Magenbeschwerden (Dyspepsie), aufgeblähtes Gefühl nach dem Essen, leichte Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Sodbrennen und frühes Sättigungsgefühl beinhalten. Ein bevölkerungsbezogenes endoskopisches Screening wird derzeit in Deutschland in den Leitlinien nicht empfohlen (4, 5). Die Diagnosestellung erfolgt daher in etwa einem Drittel der Fälle erst in einem fortgeschrittenen und/oder metastasierten Krankheitsstadium (9). Hierbei tritt folgende Symptomatik auf: Blut im Stuhl, Erbrechen (auch mit Blut), ungewollter Gewichtsverlust, Magenschmerzen, Gelbsucht (Gelbfärbung von Augen und Haut, auch als Ikterus bezeichnet), Aszites (Ansammlung von Flüssigkeit im Bauchraum) und Schluckstörungen (Dysphagie) (4). Liegt ein metastasiertes Magenkarzinom vor, sind die Symptome abhängig von der Lokalisation der Metastasen, wobei oftmals Lymphknoten des Rumpfes, die Leber und das Peritoneum betroffen sind. Hierbei können u. a. schmerzhafte Schwellungen der betroffenen Lymphknoten, Leberkapselschmerzen und Ileussympptome (Darmverschluss durch Raumforderung des sich ausbreitenden Krebses) bei Peritonealkarzinose (Ausbreitung von Krebs über das Bauchfell) auftreten (4, 5).

Um eine sichere Diagnostik von malignen Veränderungen im Ösophagus und im Magen zu gewährleisten, sollte die Primärdiagnostik bei den oben genannten Warnsymptomen eine vollständige endoskopische Untersuchung des Ösophagus, Magens und Duodenums (Ösophagogastroduodenoskopie, ÖGD) durchgeführt werden. Dabei sollte eine hochauflösende Videoendoskopie zum Einsatz kommen und Biopsien aus allen suspekten Läsionen genommen werden (5).

Neben der Endoskopie sind folgende weitere diagnostische Verfahren üblich: Endosonographie zur Beurteilung der lokalen Infiltrationstiefe und entfernter Lymphknoten, der Multidetektor-Computertomographie (CT) und ggf. einer Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bei lokal fortgeschrittenen Tumoren (4, 5).

Krankheitsverlauf und Prognose

Angesichts der oftmals fehlenden oder unspezifischen Symptomatik in frühen Stadien des Karzinoms wird ein Großteil der Erkrankungen erst in weit fortgeschrittenen Stadien erkannt. Nur ca. jedes fünfte Karzinom wird im frühen Stadium (Stadium I) diagnostiziert; fast 40 % aller Karzinome sind bei Diagnosestellung bereits metastasiert (Stadium IV) (9). Dies hat zur Folge, dass Magenkarzinome mit 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 33 bis 37 % (bezogen auf alle Krankheitsstadien) generell eine ungünstige Prognose aufweisen.

Die 5-Jahres-Überlebensrate sinkt zudem mit weiterer Krankheitsprogression und fortschreitendem Krankheitsstadium (siehe Abbildung 2). So liegen die 5-Jahres-Überlebensraten für Stadium III bei 26 bis 27 % und für Stadium IV bei nur noch 4 bis 6 %. Hierbei ist zu beachten, dass keine separaten Angaben für die Untergruppen im Stadium III vorliegen, sodass in den vorliegenden Überlebensraten auch Patienten mit operablen Tumoren des Stadiums III enthalten sind (9, 13), welche nicht dem AWG von Zolbetuximab zuzurechnen sind.

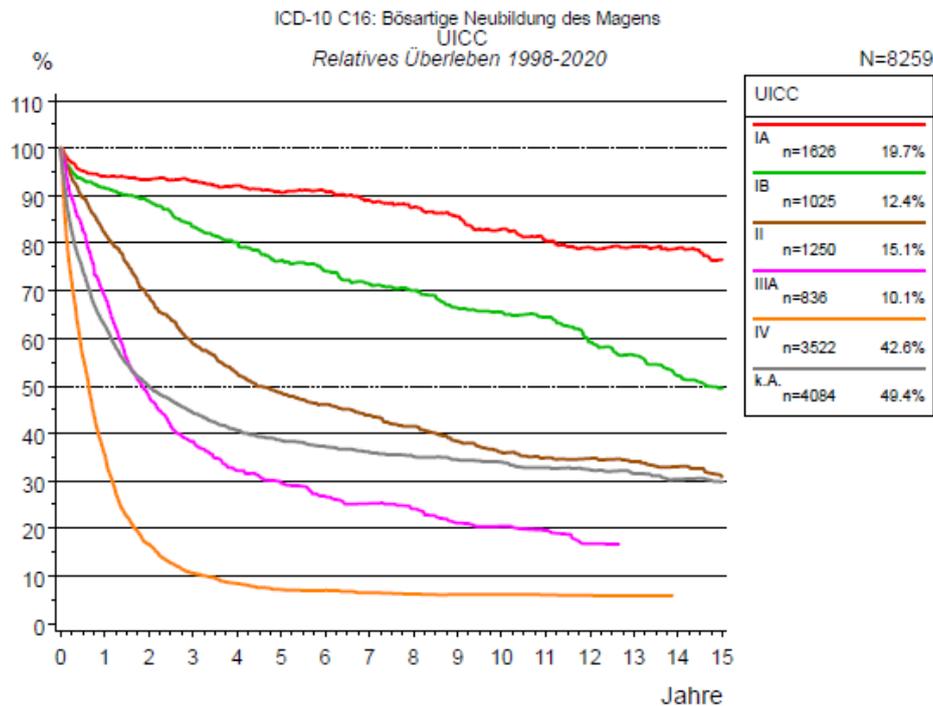


Abbildung 2: Relatives Überleben für Patienten mit bösartiger Neubildung des Magens (ICD-10 C16) nach UICC.

Quelle: entnommen aus (13).

Klassifikationen und Stadieneinteilung

Das Adenokarzinom der Magenregion wird anhand histologischer und molekulargenetischer Merkmale klassifiziert und die Stadieneinteilung anhand TNM-Klassifikation der *Union Internationale Contre le Cancer* (UICC) vorgenommen (4, 5).

Histologische Klassifikation

Adenokarzinome der Magenregion weisen eine hohe histologische Heterogenität auf, in einem Karzinom finden sich häufig verschiedene histologische Elemente. Über die letzten Jahrzehnte basierte die histologische Einordnung auf der Laurén-Klassifikation (4, 14):

- intestinaler Typ,
- diffuser Typ und Mischtyp,
- unbestimmbar.

Der intestinale Subtyp zeichnet sich durch drüsenartige Verbände von Tumorzellen aus, die gastrale oder intestinale Muzine bilden. Namensgebend ist die pathogenetische Entstehung, die mit intestinaler Metaplasie und *H. pylori*-Infektion einhergeht (15). Da die Tumorverbände dieses Subtyps meist lokal begrenzt wachsen, haben Patienten mit einem Adenokarzinom des intestinalen Subtyps tendenziell eine bessere Prognose als Patienten mit Karzinomen des diffusen Subtyps. Der diffuse Subtyp wächst verstreut und infiltrativ, wodurch Karzinome dieses Typs leicht in die Bauchhöhle streuen sowie Lymphknoten befallen und somit zu geringeren Überlebensraten für die Patienten führen (5, 16). Der diffuse Subtyp tritt häufiger bei Frauen und Personen jüngeren Lebensalters in Erscheinung, während der intestinale Subtyp häufiger bei Männern und Personen älteren Lebensalters diagnostiziert wird (16).

Die *World Health Organization* (WHO)-Klassifikation unterscheidet vier maßgebliche Typen des Magenkarzinoms, die auf dem prädominant vorliegenden histologischen Muster basiert: tubulär, papillär, muzinös und gering kohäsiv (12).

Molekular-genetische Klassifikation

In den letzten Jahren haben genetische Faktoren einen immer wichtigeren Platz zur Klassifikation in der Diagnose und in der Therapie eingenommen. Genetisch-molekulare Studien unterteilen das Magenkarzinom in chromosomal instabile (CIN), EBV-assoziiert, Mikrosatelliten-instabile (MSI) und genomisch stabile (GS) Subtypen. Obwohl diese Einteilung derzeit noch begrenzt Anwendung findet, wird die Verknüpfung von histologischen Phänotypen und molekularen Subtypen als Basis für neuartige therapeutische Strategien angesehen (17, 18).

Anatomische Tumorausdehnung und Stadien

Die anatomische Ausbreitung des Tumors (T), der Lymphknotenbefall (*nodes*, N) sowie die Metastasierung (M) wird mittels der TNM-Kriterien beschrieben (4, 5). Die entsprechende UICC-TNM-Klassifikation ist in Tabelle 3-1 zusammengefasst.

Tabelle 3-1: UICC-TNM-Klassifikation

Klassifikation	Tumor
T	Primärtumor
T1	Oberflächlich infiltrierender Tumor
T1a	Tumor infiltriert Lamina propria oder Muscularis Mucosae
T1b	Tumor infiltriert Submucosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert Subserosa ohne Invasion des viszeralen Peritoneums
T4a	Tumor perforiert Subserosa (viszerales Peritoneum)
T4b	Tumor infiltriert benachbarte Strukturen
N	Regionale Lymphknoten
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in 1-2 Lymphknoten
N2	Metastasen in 3-6 Lymphknoten
N3a	Metastasen in 7-15 Lymphknoten
N3b	Metastasen in 16 oder mehr Lymphknoten
M	Fernmetastasen
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen oder positive peritoneale Zytologie
Quelle: (4)	
Abkürzungen: M: Fernmetastasen; N: Regionale Lymphknoten; T: Primärtumor	

Tabelle 3-2: UICC-TNM-Stadieneinteilung

UICC-Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
IIIB	T4b	N0/1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
IIIC	T4b	N2/3	M0
	T4a	N3	M0
IV	jedes T	jedes N	M1
Quelle: (4)			
Abkürzungen: M: Fernmetastasen; N: Regionale Lymphknoten; T: Primärtumor			

Die Stadieneinteilung der Adenokarzinome des Magens und des GEJ erfolgt anhand der UICC-TNM-Klassifikation (siehe Tabelle 3-2). Bei Patienten im TNM-Stadium T4b, welches dem UICC-Stadium IIIB/IIIC entspricht, hat der Tumor bereits benachbarte Strukturen infiltriert. Eine vollständige Resektion des Tumors sowie ein kurativer Therapieansatz ist bei diesen Patienten aufgrund des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums nicht mehr möglich. Die Patienten im zugrundeliegenden AWG befinden sich daher in den Krankheitsstadien IIIB, IIIC und IV.

Mit dem Fortschreiten der Erkrankung nimmt auch die Symptomlast zu. Neben den frühen Symptomen wie Anämie, Appetitlosigkeit, Dysphagie, Dyspepsie, Reflux und Schlaflosigkeit kommen in den fortgeschrittenen Stadien Symptome wie Gewichtsverlust, Bauchschmerzen, Erbrechen, Magenverschluss und Blutungen hinzu. 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 (19). Oftmals hat dies gravierende Konsequenzen auf die Lebensqualität der Betroffenen, was neben den körperlichen Einschränkungen auch mit psychischen Auswirkungen einhergeht (20, 21). Daher ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität von großer Relevanz für die Patienten und im vorliegenden AWG.

Therapie

Die Wahl der Therapie ist vom Krankheitsstadium abhängig. Wenn keine Metastasen vorliegen und der Tumor operabel ist, ist der Therapieanspruch kurativ. Bei inoperablen und bei metastasierten Magenkarzinomen ist die Zielsetzung der Therapie palliativ. Bei den palliativen Therapiezielen stehen u. a. die Verlängerung des Überlebens und der Erhalt der Lebensqualität im Vordergrund (5). Therapeutisch steht eine palliative Behandlung mittels systemischer medikamentöser Therapie, potenziell ergänzt durch lokale Therapiemaßnahmen, an erster Stelle. Erstlinientherapien, die auf Biomarkern basieren, rücken immer mehr in den Vordergrund. HER2 und *Programmed Death-Ligand 1* (PD-L1) sind hier zwei etablierte Biomarker, die für die personalisierte und entsprechend zielgerichtete Therapie geprüft werden. In den aktuellen Versionen der Onkopedia (Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie) und *European Society for Medical Oncology* (ESMO) Living Guideline werden bereits auf die Ergebnisse der beiden klinischen Studien SPOTLIGHT und GLOW verwiesen, in denen Patienten mit CLDN18.2-positiven Tumoren mit Zolbetuximab behandelt wurden und ein längeres Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS) gegenüber der Vergleichstherapie erreichten (4, 22-26).

Deutsche und internationale Leitlinien empfehlen ab dem fortgeschrittenen Krankheitsstadium und vor Initiierung der palliativen Behandlung, den HER2-Status von Patienten zu bestimmen (4, 5, 12). Bei HER2-positiven Karzinomen soll laut Leitlinien Trastuzumab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-haltiger Kombinationstherapie eingesetzt werden (5). Ende des Jahres 2023 wurde bei HER2-positiven Patienten, welche zusätzlich PD-L1-exprimierende Tumore (*Combined Positive Score* [CPS] ≥ 1) aufweisen, Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab sowie einer Fluoropyrimidin- und Platin-haltigen Chemotherapie zugelassen. Spezifisch für Patienten mit HER2-negativen Tumoren sind Immuntherapien mit Nivolumab

(2021) und Pembrolizumab (2023) für Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ($CPS \geq 5$ bzw. $CPS \geq 1$) zugelassen (27, 28). Für Patienten im AWG mit PD-L1-negativen Tumoren wird in der Onkopedia-Leitlinie kein spezifisches Vorgehen beschrieben, somit gelten hier die Empfehlungen für das HER2-negative Magenkarzinom, d. h. eine Platin-/Fluoropyrimidin-haltige Kombinationstherapie, wie sie auch von der deutschen S3-Leitlinie empfohlen wird (4, 5). In der Onkopedia-Leitlinie wird CLDN18.2 im Zusammenhang mit Zolbetuximab als mögliche künftige Behandlungsoption für diese Patientenpopulation beschrieben (4). Zolbetuximab in Kombination mit einer Chemotherapie kann für Patienten mit metastasierten, HER2-negativen und CLDN18.2-positiven Tumoren in der Erstlinienbehandlung gemäß der ESMO Living Guideline in Betracht gezogen werden, sofern Zolbetuximab bereits verfügbar ist (26).

Claudin18.2

CLDN18.2 ist ein hochselektiver Biomarker, der konstitutionell auf Zellen der Magenschleimhaut exprimiert wird. Bei gleichbleibender Expression von CLDN18.2 kommt es durch Veränderungen der Zellpolarität der Magenschleimhaut durch maligne Transformation zu einer erhöhten Exposition von CLDN18.2 auf der Zelloberfläche und damit einhergehend wird CLDN18.2 für therapeutische Antikörper zugänglicher (29-31). Des Weiteren wird CLDN18.2 in differenzierten Epithelzellen von Magen-, Pankreas- und Ösophaguskarzinomen aberrierend aktiviert, was dessen Eignung als therapeutisches Ziel unterstreicht (17, 23, 32, 33). CLDN18.2 gilt daher als etabliertes molekulares Ziel und Biomarker mit hoher klinischer Relevanz, das zudem in einem hohen Anteil von Tumoren bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem Magenkarzinom exprimiert wird (23, 25). Gemäß der Onkopedia-Leitlinie soll die Testung auf CLDN18.2 zukünftig zur Standarddiagnostik gehören (4). Weitere, detaillierte Informationen zu CLDN18.2 finden sich in Modul 2.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Adenokarzinome sind mit 90 bis 95 % die am häufigsten vorkommenden fortgeschrittenen Karzinome der Magenregion (2). Mit einer krebsspezifischen Mortalitätsrate von 70 % hat das Magenkarzinom eine sehr ungünstige Prognose (4). Zolbetuximab 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 GEJ angezeigt, deren Tumore

CLDN18.2-positiv sind. Die Patienten im zugrundeliegenden AWG befinden sich daher in den Krankheitsstadien 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. Die vorhandenen palliativen Therapieoptionen zur Behandlung von Adenokarzinomen des Magens und GEJ waren mit systemisch medikamentösen Therapien, die durch lokale Therapiemaßnahmen ergänzt werden konnten, lange Zeit sehr begrenzt (4, 5).

Patienten mit HER2-positiven Tumoren werden seit dem Jahr 2010 mit Trastuzumab in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-haltigen Chemotherapie behandelt (5, 34). Ende des Jahres 2023 wurde für Patienten mit HER2-positiven Tumoren, welche zusätzlich PD-L1-exprimieren, Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab sowie einer Fluoropyrimidin- und Platin-haltigen Chemotherapie zugelassen.

Spezifisch für Patienten mit HER2-negativen Tumoren liegen Zulassungen für Immuntherapien mit Nivolumab (2021) und Pembrolizumab (2023) bei PD-L1-exprimierenden Tumoren ($CPS \geq 5$ bzw. $CPS \geq 1$) vor (27, 28). Patienten im AWG haben nach wie vor eine schlechte Prognose und daher einen hohen medizinischen Bedarf (5-Jahres-Überlebensraten von 4 bis 6 %) (9).

Das Magenkarzinom geht mit einer vielfältigen, hauptsächlich gastrointestinalen Symptomatik einher (siehe dazu auch Abschnitt 3.2.1). 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 (19). Oftmals hat dies gravierende Konsequenzen auf die Lebensqualität der Betroffenen, was neben den körperlichen Einschränkungen auch mit psychischen Auswirkungen einhergeht (20, 21).

Folglich sind neue Therapieansätze mit positiven Effekten hinsichtlich der Verlängerung des Gesamt- und Progressionsfreien Überlebens sowie der Steigerung des Therapieansprechens bei gleichzeitigem Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und einem verträglichen Sicherheitsprofil erforderlich.

Bislang stand für die Erstlinientherapie von HER2-negativen Patienten, welche nicht für eine Therapie mit Nivolumab oder Pembrolizumab in Frage kommen, nur eine unspezifische Chemotherapie in Form einer Platin-Fluoropyrimidin-Doublette zur Verfügung, ggf. unter Hinzunahme von Docetaxel. Alternativ kann bei Kontraindikationen gegen Platin Irinotecan eingesetzt werden, welches jedoch im vorliegenden AWG nicht zugelassen ist. Die Platin-Fluoropyrimidin-Doublette verlängert die mediane Überlebenszeit signifikant um 1,6 Monate gegenüber einer Monotherapie mit 5-Fluorouracil (5-FU) (Doublette vs Monotherapie, Gesamtüberleben, 8,3 Monate vs. 6,7 Monate, HR: 0,84 (95 %-KI [0,79; 0,89])). Bei hohem Remissionsdruck stellt die Docetaxel-haltige Dreifachkombination aufgrund ihrer Toxizität nur für ein ausgewähltes Patientenkollektiv eine Option dar (5).

Mit CLDN18.2 wurde ein Biomarker identifiziert, der für Patienten mit einem HER2-negativen Magenkarzinom einen deutlichen Therapiefortschritt bzw. eine Therapieinnovation bedeutet. Der Nachweis einer Expression von CLDN18.2 ermöglicht den Einsatz von Zolbetuximab, welches gezielt gegen CLDN18.2 entwickelt wurde (33).

Mit Zolbetuximab steht die erste auf Magenkarzinom-Zellen abzielende Biomarker-basierte Therapie für Patienten mit CLDN18.2-positiven Adenokarzinomen zur Verfügung. Bei CLDN18.2 handelt es sich um eine Splice-Variante von Claudin18 (CLDN18), ein transmembranäres Protein, das sich insbesondere in den Tight Junctions von Zellen befindet. Es hat verschiedene Funktionen insbesondere für die Barrierefunktion von Zellen. CLDN18.2 ist ein hochselektiver Marker für differenzierte gastrische Zellen; sein Vorkommen beschränkt sich auf Epithelzellen der Magenschleimhaut und es findet sich nicht in der gastrischen Stammzellzone (33, 35). Auch in Tumorgewebe anderen Ursprungs, bspw. Ösophagus, Pankreas, Ovarien oder Lunge kann CLDN18.2 nachweisbar sein (33). CLDN18.2 wurde durch eine gezielte Suche nach einem für das Magenkarzinom spezifischen Protein, das sich an der Zelloberfläche befindet, entdeckt. Dabei wurde zunächst mittels *in silico*-Methodik (hier die Suche in DNA-Bibliotheken) ein mögliches Zielprotein identifiziert. Anschließend wurden spezifische Antikörper entwickelt und bestätigt, dass CLDN18.2 die Anforderungen hinsichtlich Spezifität und Lokalisation erfüllt (33). Basierend auf diesen Grundlagen konnte Zolbetuximab entwickelt werden und stellt für die Therapie von Patienten mit HER2-negativem Adenokarzinom des Magens und des GEJ die erste hochspezifisch wirkende auf Magenkarzinom-Zellen abzielende Biomarker-basierte Therapie dar.

Zolbetuximab in Kombination mit bisherigen Standardtherapien wurde in den drei RCTs GLOW, FAST und SPOTLIGHT bei unbehandelten Patienten mit HER2-negativem Karzinom des Magens oder gastroösophagealen Übergangs geprüft. Verglichen wurde gegen Placebo (GLOW und SPOTLIGHT) in Kombination mit den entsprechenden Standardtherapien. In allen drei Studien zeigte sich ein signifikanter Vorteil sowohl im medianen OS als auch in den Überlebensraten für die Therapie mit Zolbetuximab (siehe Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Medianes Gesamtüberleben und Überlebensraten in GLOW, FAST und SPOTLIGHT

Studie	medianes OS (Monate)	Überlebensrate (%)	
		36 Monate	48 Monate
<i>Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo+) Chemotherapie</i>			
GLOW	14,3 vs. 12,2	18,3 % v 7,9 %	16,8 % v 7,9 %
FAST	16,5 vs. 8,9	16,6 % vs. 7,3 %	12,5 % vs. 5,5 %
SPOTLIGHT (ergänzende Darstellung)	18,2 vs. 15,6	20,9 % vs. 13,7 %	15,6 % vs. 11,4 %
Für die Methodik und ausführlichere Ergebnisse wird auf die Abschnitte 5.2.5.2.3 und 4.3.1.3.1.1.1 des Moduls 4A verwiesen.			
Abkürzungen: Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>)			

Basierend auf den beiden RCT GLOW und FAST und deren Metaanalyse wurden statistisch signifikante und klinisch hochrelevante positive Effekte im Bereich der Mortalität (mehr als Verdopplung der 36- bzw. 48-Monats-Überlebensraten, Sterberisikoreduktion um 30 %; OS-Vorteil, welcher auch in der ergänzend dargestellten Studie SPOTLIGHT beobachtet wird) und Morbidität (Verringerung des Progressionsrisikos oder des Todes um 37 %, Symptomkontrolle, Erhalt des Gesundheitszustands) sowie der Erhalt der Lebensqualität in Kombination mit einem handhabbaren Nebenwirkungsprofil beobachtet. Die auftretenden unerwünschten Ereignisse sind im AWG bereits bekannt und therapeutisch managebar, und waren im Studienverlauf überwiegend temporär (siehe dazu auch das vorliegende Modul 4A).

Zolbetuximab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-haltiger Chemotherapie leistet somit einen wichtigen, therapeutisch bedeutsamen Fortschritt in der Behandlung von Adenokarzinomen des Magens oder des GEJ, da für das neu definierte Patientenkollektiv HER2-negativ sowie CLDN18.2-positiv eine auf Magenkarzinom-Zellen abzielende, Biomarker-basierte effektive Therapie erstmalig zur Verfügung steht. Diese Patienten haben durch Zolbetuximab Aussicht auf eine bessere Prognose. Die Therapie mit Zolbetuximab ist daher bereits in Leitlinien abgebildet (4, 26).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu

eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Die nachfolgende Beschreibung der Inzidenz, Prävalenz und Mortalität des Magenkarzinoms inkl. Karzinome des GEJ basiert auf den öffentlich zugänglichen Daten des ZfKD und des RKI aus Deutschland. Die ICD-10-Kodierung C16 umfasst neben dem Magenkarzinom auch die Karzinome des GEJ und wird im Folgenden für die Beschreibung der Epidemiologie herangezogen (9).

Inzidenz

Im Jahr 2019 lag die Inzidenz der bösartigen Neubildungen des Magens bei 14.877 Fällen. Männer erkrankten dabei mit 9.131 neudiagnostizierten Fällen deutlich häufiger als Frauen (5.746 Neuerkrankungen, siehe Tabelle 3-4) (36). Das AWG von Zolbetuximab umfasst ausschließlich erwachsene Patienten (1). Da Kinder und Jugendliche insgesamt jedoch nur einen vernachlässigbaren Anteil an der Gesamtheit der inzidenten Fälle darstellen (0,02 %), erfolgt die nachfolgende Beschreibung der Inzidenz ohne Einschränkung auf erwachsene Patienten (36, 37).

In Tabelle 3-4 sind die Fallzahlen der bösartigen Neubildungen des Magens der Jahre 2015 bis 2019 getrennt nach Geschlecht dargestellt. Im Jahr 2019 zeigte sich die niedrigste Inzidenz seit dem Jahr 1999 (38).

Tabelle 3-4: Inzidenz der bösartigen Neubildungen des Magens (ICD-10 C16) nach Geschlecht in Deutschland in den Jahren 2015 bis 2019.

Jahr	2015	2016	2017	2018	2019
Weiblich	6.108	5.887	6.048	5.662	5.746
%	39,1 %	39,1 %	39,2 %	37,7 %	38,6 %
Männlich	9.498	9.176	9.377	9.359	9.131
%	60,9 %	60,9 %	60,8 %	62,3 %	61,4 %
Gesamt	15.606	15.063	15.425	15.021	14.877
Quelle: (36)					

Bei der Betrachtung der Neuerkrankungsraten getrennt nach Geschlecht und Altersgruppen in Abbildung 3 zeigt sich, dass das Risiko, an einem Magenkarzinom zu erkranken, mit zunehmendem Alter kontinuierlich ansteigt. Männer weisen über alle Altersgruppen hinweg ein höheres Erkrankungsrisiko als Frauen auf. Kinder und Jugendliche erkranken hingegen sehr selten an einem Magenkarzinom (39). Das Risiko jemals an einem Magenkarzinom zu erkranken, liegt bei Frauen bei 1,0 % und bei Männern bei 1,7 % (Datenbasis: 2018) (9). Im Jahr 2018 erkrankten Frauen im Mittel mit 76 Jahren etwas später als Männer, bei denen das mittlere Erkrankungsalter bei 71 Jahren liegt (Jahr 2018) (9).

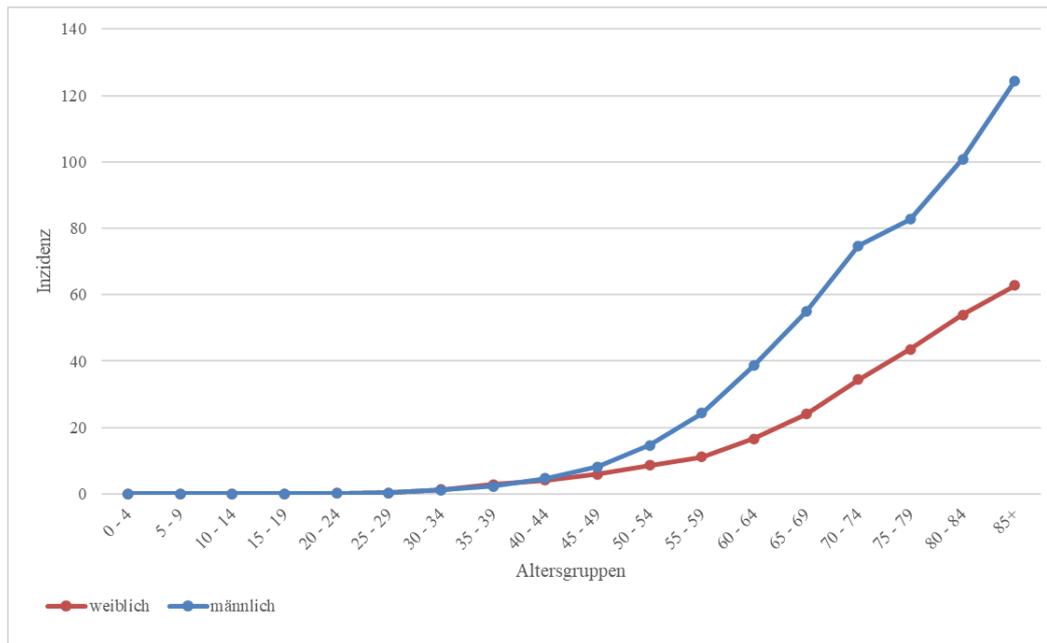


Abbildung 3: Altersspezifische Neuerkrankungsraten der bösartigen Neubildungen des Magens (ICD-10 C16) nach Geschlecht in Deutschland im Jahr 2019 je 100.000 Einwohner. Quelle: eigene Darstellung auf Basis von (39).

Sowohl bei Frauen als auch bei Männern ist seit Jahrzehnten ein Rückgang der altersstandardisierten Erkrankungsrate des Magenkarzinoms zu beobachten (siehe Abbildung 4) (38).

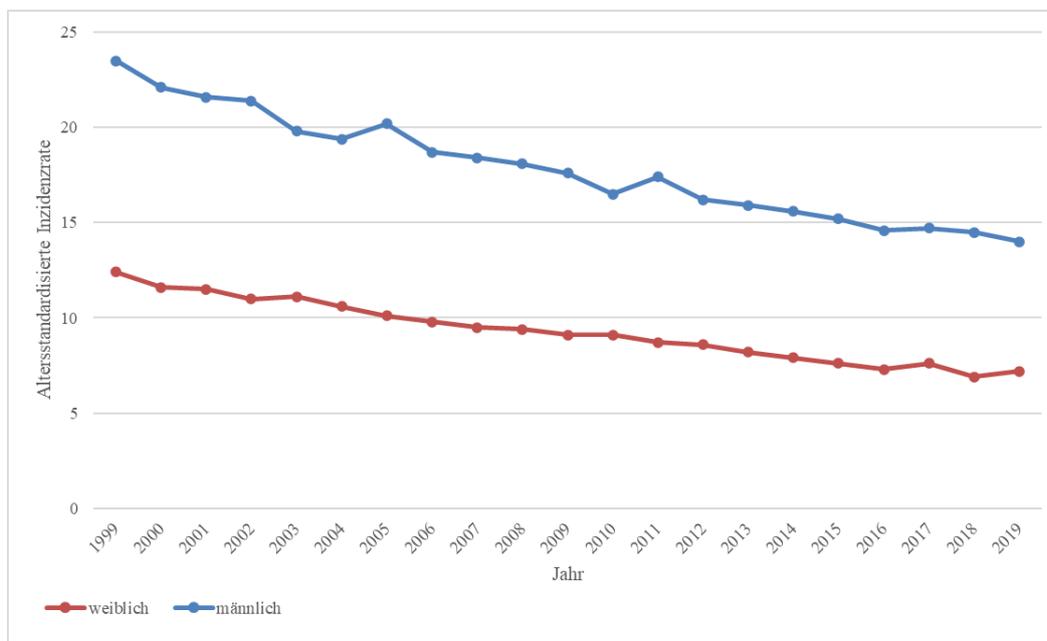


Abbildung 4: Altersstandardisierte Neuerkrankungsrate der bösartigen Neubildungen des Magens (ICD-10 C16) nach Geschlecht in Deutschland in den Jahren 1999 bis 2019. Quelle: Eigene Darstellung auf Basis von (38).

Prävalenz

Die 5-Jahres-Prävalenz gibt die Anzahl der noch lebenden Personen zum Stichtag (Stand: 13.09.2022) an, welche in den letzten fünf Jahren an einem bösartigen Tumor des Magens erkrankt sind.

Die 5-Jahres-Prävalenz lag im Jahr 2019 bundesweit bei 32.361 Fällen. Davon wurden 12.724 Fälle bei Frauen und 19.637 Fälle bei Männern gemeldet. Die höhere Inzidenz bei Männern im Gegensatz zu Frauen spiegelt sich auch in der Betrachtung der prävalenten Fälle in Tabelle 3-5 wider. Über die letzten fünf Jahre konnte insgesamt ein Rückgang der 5-Jahres-Prävalenz verzeichnet werden (40).

Tabelle 3-5: 5-Jahres-Prävalenz der bösartigen Neubildungen des Magens (ICD-10 C16) nach Geschlecht in Deutschland in den Jahren 2015 bis 2019

Jahr	2015	2016	2017	2018	2019
5-Jahres-Prävalenz					
Weiblich	14.400	14.035	13.997	13.220	12.724
%	41,0 %	40,9 %	40,5 %	39,6 %	39,3 %
Männlich	20.687	20.316	20.522	20.197	19.637
%	59,0 %	59,1 %	59,5 %	60,4 %	60,7 %
Gesamt	35.087	34.351	34.519	33.417	32.361
Quelle: (40)					

Abbildung 5 zeigt die 5-Jahres-Prävalenz im Jahr 2019 aufgeschlüsselt nach Altersgruppen und Geschlecht. Obwohl Männer insgesamt häufiger an einem Magenkarzinom erkranken als Frauen, wurden in der Altersgruppe der 0 bis 44-Jährigen ungefähr gleich viele Fälle bei Frauen und Männern dokumentiert. Hingegen litten in der Altersgruppe 55 bis 64 und 65 bis 74 im Jahr 2019 fast doppelt so viele Männer als Frauen an einem Magenkarzinom. Die Anzahl der prävalenten Fälle ist mit steigendem Alter über beide Geschlechter deutlich erhöht (siehe Abbildung 5) (41).

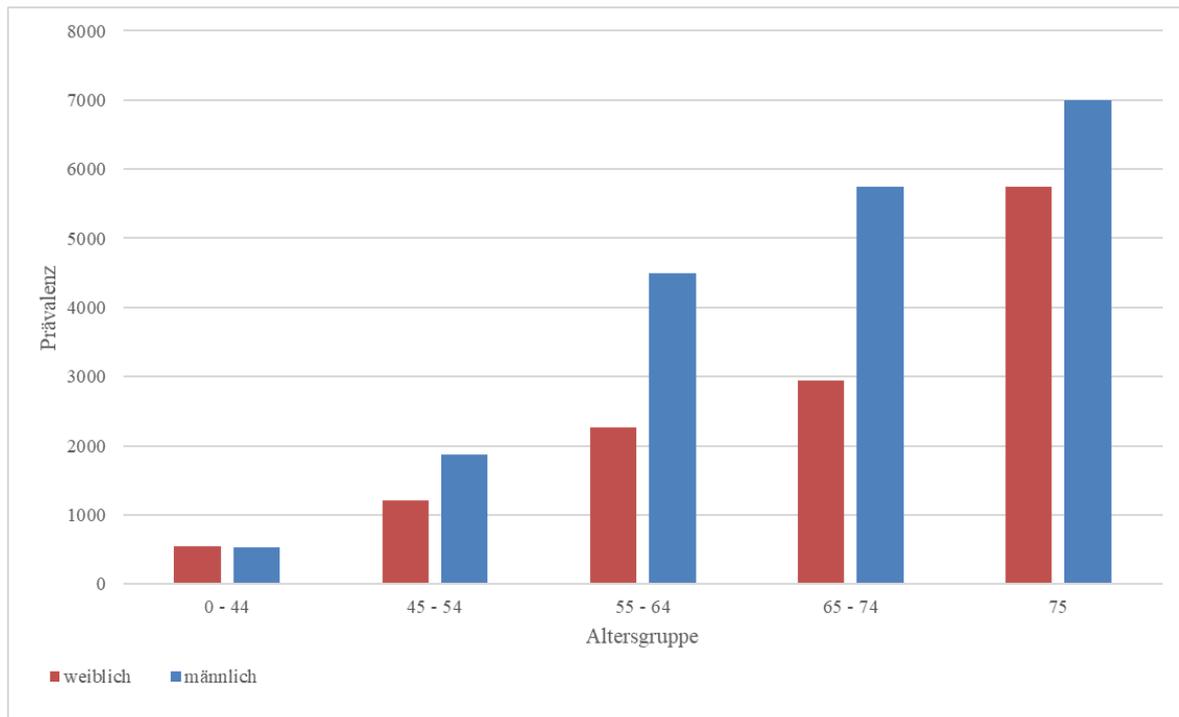


Abbildung 5: Prävalenz der bösartigen Neubildungen des Magens (ICD-10 C16) in Deutschland im Jahr 2019 nach Altersgruppen und Geschlecht.

Quelle: eigene Darstellung auf Basis von (41).

Mortalität

Im Jahr 2020 verstarben in Deutschland 3.322 Frauen und 5.032 Männer an einem bösartigen Tumor des Magens. Über die Jahre wurden, analog der höheren Inzidenz bei Männern, auch mehr Todesfälle bei Männern als bei Frauen beobachtet (42).

Tabelle 3-6: Mortalität des Magenkarzinoms (ICD-10 C16) nach Geschlecht in Deutschland in den Jahren 2016 bis 2020

Jahr	2016	2017	2018	2019	2020
Weiblich	3.861	3.700	3.674	3.428	3.322
%	41,8%	41,3%	41,5%	40,2%	39,8%
Männlich	5.370	5.266	5.187	5.099	5.032
%	58,2%	58,7%	58,5%	59,8%	56,1%
Gesamt	9.231	8.966	8.861	8.527	8.354
Quelle: (42)					

Während in den Jahren 2016 bis 2019 maximal ein Todesfall bei Kindern und Jugendlichen registriert wurde, verstarben im Jahr 2020 fünf Kinder und Jugendliche unter 20 Jahren an einem bösartigen Tumor des Magens (siehe Tabelle 3-7). Auf eine alleinige Darstellung der Mortalität der über 18-Jährigen innerhalb dieser Altersgruppe wird verzichtet, da der Anteil der Kinder und Jugendlichen weniger als 0,1 % aller Todesfälle ausmacht (42, 43).

Tabelle 3-7: Mortalität des Magenkarzinoms (ICD-10 C16) nach Altersgruppen in Deutschland in den Jahren 2016 bis 2020

Altersgruppe	2016	2017	2018	2019	2020
0–4	0	0	0	0	0
5–9	0	0	0	0	2
10–14	0	0	0	0	0
15–19	0	1	1	0	3
20–24	1	5	5	3	2
25–29	9	13	6	11	12
30–34	29	30	28	28	26
35–39	62	55	53	56	58
40–44	83	74	70	88	87
45–49	199	184	195	174	160
50–54	413	413	378	352	318
55–59	570	595	572	553	543
60–64	741	721	761	706	724
65–69	931	885	935	942	878
70–74	1.065	962	956	910	988
75–79	1.672	1.627	1.524	1.369	1.225
80–84	1.514	1.518	1.602	1.610	1.568
85+	1.942	1.883	1.775	1.725	1.760
Quelle: (44)					

Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten für Magenkarzinome aller Art liegen bei Frauen bei rund 37 % und bei Männern bei rund 33 % (siehe Abbildung 6). Für Adenokarzinome des Magens liegen diese bei 28 % für Frauen und bei 30 % für Männer (siehe Abbildung 7) (9).

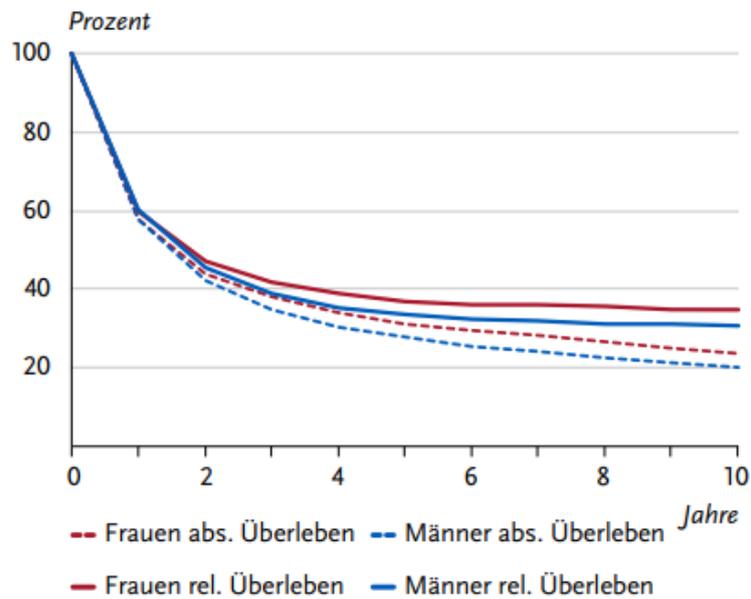


Abbildung 6: Absolutes und relatives Überleben des Magenkarzinoms (ICD-10 C16) in Deutschland; Datenbasis 2019/2020.

Quelle: (9)

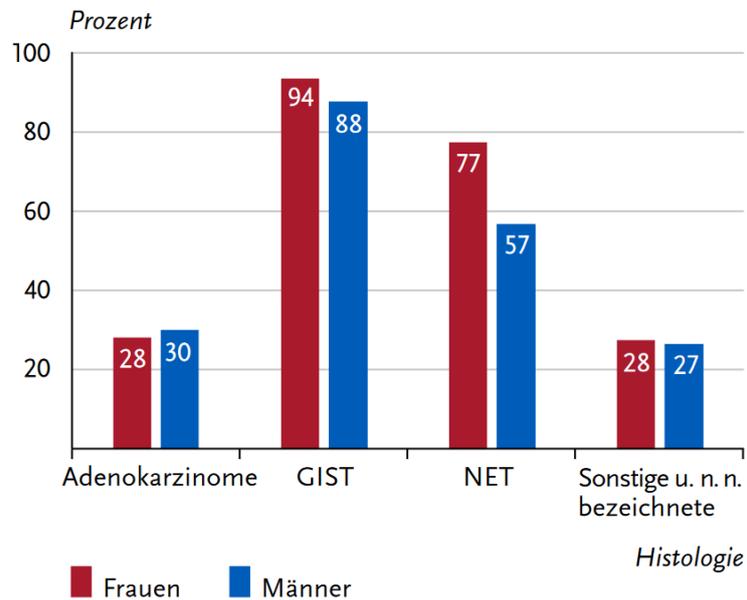


Abbildung 7: Relatives 5-Jahres-Überleben des Magenkarzinoms (ICD-10 C16) nach Histologie und Geschlecht in Deutschland; Datenbasis 2019/2020.

Quelle: (9)

Abkürzungen: GIST: Gastrointestinale Stromatumore; NET: Neuroendokrine Tumore.

Zwischen den Jahren 1999 und 2019 halbierte sich die altersstandardisierte Mortalitätsrate bei Frauen und Männern. (siehe Abbildung 8) (45). Das mittlere Sterbealter lag im Jahr 2021 bei 80 Jahren bei Frauen und 74 Jahren bei Männern (9).

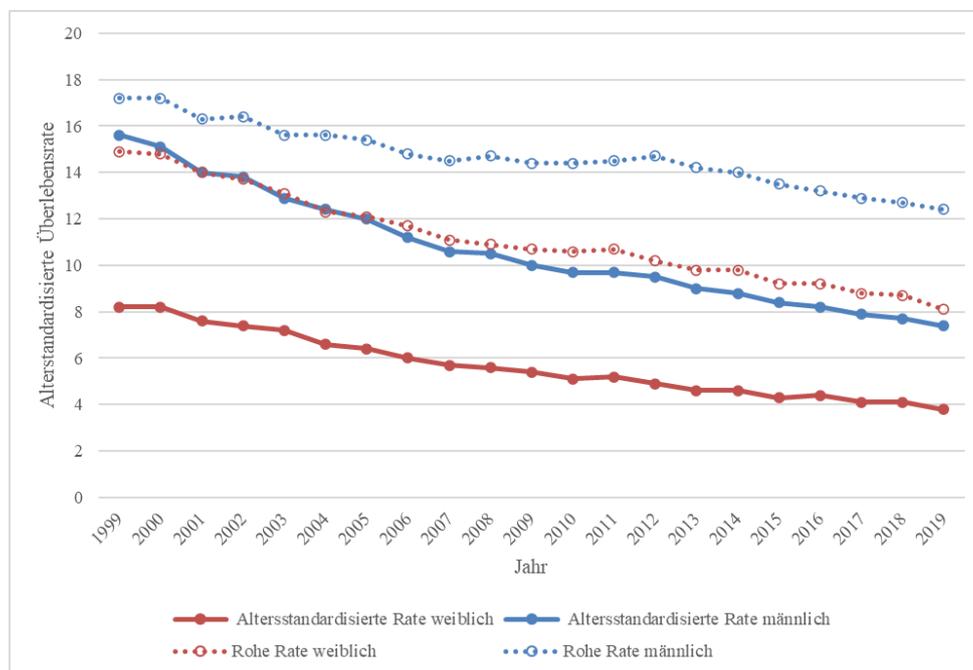


Abbildung 8: Altersstandardisierte Mortalitätsrate des Magenkarzinoms (ICD-10 C16) in Deutschland in den Jahren 1999 bis 2019.

Quelle: Eigene Darstellung auf Basis von (45).

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Im Zeitraum 1999 bis 2019 nahm die Anzahl der Neuerkrankungen um insgesamt 23 % ab (46). Auch in den letzten fünf Jahren der verfügbaren Daten (2015 bis 2019) in Tabelle 3-4 zeigte sich eine Reduktion um 4,7 %, entsprechend einer mittleren Veränderung von -1,2 % (36). Das RKI prognostizierte für das Jahr 2022 eine weitere Abnahme im Vergleich zum Ausgangsjahr 2018 um 4,5 %, entsprechend einer Veränderung der gemittelten Inzidenzrate um -1,1 % (9, 47). Gemäß des aktuellen Berichts des RKI (Krebs in Deutschland für 2019/2020) wurde auf die Angabe der prognostizierten Inzidenzraten bis 2024 mit der Begründung verzichtet, dass diese aufgrund der Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) Pandemie mit Unsicherheiten behaftet sind (9). Bei Betrachtung der 5-Jahres-Prävalenz in Tabelle 3-5 ist eine Veränderung der prävalenten Fälle der letzten fünf Jahre um -7,8 %, entsprechend einer jährlichen mittleren Veränderung von -1,9 % erkennbar (40). Da genauere Schätzungen zur Prognose der Inzidenz und Prävalenz des Magenkarzinoms nicht vorliegen, wird von einer stetigen leichten Abnahme der Inzidenzen und Prävalenzen in den folgenden Jahren

ausgegangen. Für eine Extrapolation wird die gemittelte Inzidenzrate über die Jahre 2015 bis 2019 von -1,2 % (Inzidenz) und -1,9 % (Prävalenz) herangezogen.

Hinsichtlich der Mortalitätsraten ist zudem eine Reduktion über die letzten Jahren zu sehen (siehe Abbildung 8) (45).

Tabelle 3-8: Extrapolation der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Magenkarzinoms (ICD-10 C16) für die Jahre 2015 bis 2029

Jahr	Inzidenz	5-Jahres-Prävalenz
2015	15.606	35.087
2016	15.063	34.351
2017	15.425	34.519
2018	15.021	33.417
2019	14.877	32.361
2020	14.703	31.732
2021	14.532	31.116
2022	14.362	30.512
2023	14.194	29.919
2024	14.028	29.338
2025	13.865	28.768
2026	13.703	28.209
2027	13.543	27.661
2028	13.384	27.124
2029	13.228	26.597
<i>Kursiv: Extrapolierte Fallzahlen</i>		
Quelle: (46)		

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Zolbetuximab (VYLOY™)	2.951 bis 3.722	2.588 bis 3.264
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung;		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Zolbetuximab 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 GEJ angezeigt, deren Tumore CLDN18.2 positiv sind (siehe Abschnitt 4.2), zugelassen (1). Die Herleitung der Zielpopulation erfolgt anhand der Schritte in Abbildung 9. Für die Berechnung wird, ausgehend von der hergeleiteten Prognose zur Inzidenz 2024, Evidenz aus Primär- und Sekundärliteratur zur Spezifizierung auf die Zielpopulation einbezogen.

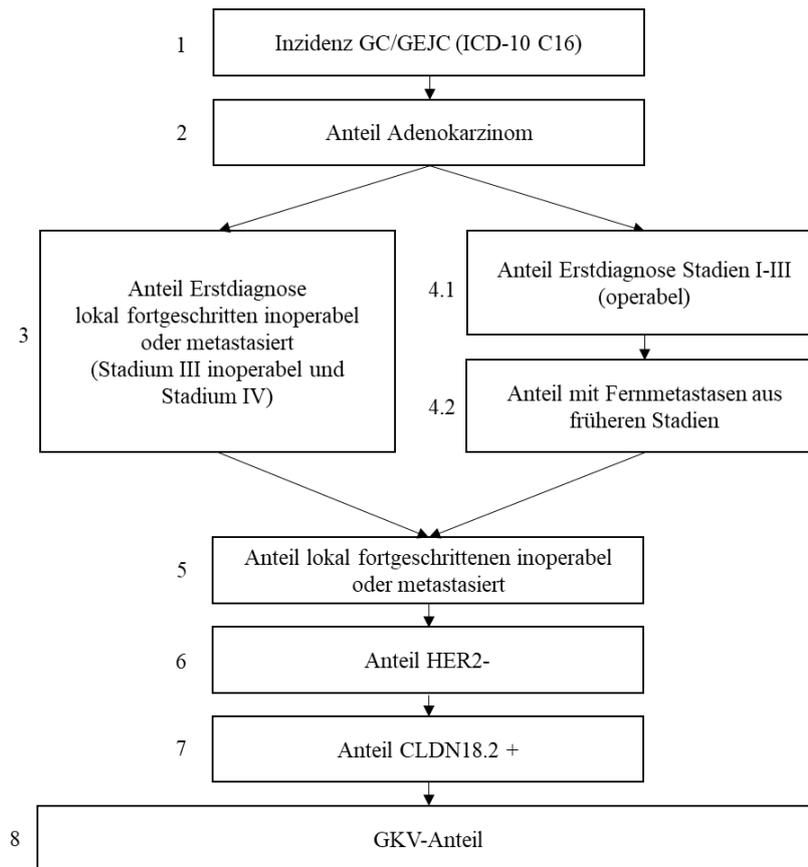


Abbildung 9: Herleitung der Zielpopulation für das vorliegende AWG.

Quelle: Eigene Darstellung

Abkürzungen: CLDN18.2: Claudin18.2; GC: Magenkarzinom (*gastric cancer*); GEJC: Karzinom des gastroösophagealen Übergangs (*gastro-oesophageal junction cancer*); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*); ICD: *International Classification of Diseases*.

Schritt 1: Neudiagnostizierte Patienten mit einem Karzinom des Magens oder des GEJ im Jahr 2024

Für das Jahr 2024 wird von einer Inzidenz in Höhe von **14.028** Patienten mit einem Karzinom des Magens oder des GEJ ausgegangen (siehe Tabelle 3-8). Diese Schätzung dient als Ausgangsbasis für die Bestimmung der Zielpopulation, da prävalente Patienten des Vorjahres in der Regel bereits eine Erstlinientherapie erhalten haben bzw. sich aktuell in Behandlung befinden.

Schritt 2: Neudiagnostizierte Patienten mit einem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ

Das AWG von Zolbetuximab umfasst Patienten mit einem histologischen Subtyp des Adenokarzinoms. Es werden folglich die Patienten aus Schritt 1 bestimmt, die ein Adenokarzinom aufweisen. Gemäß American Cancer Society liegt bei 90 bis 95 % aller Karzinome des Magens und des GEJ der histologische Subtyp des Adenokarzinoms vor (2). Diese Anteilswerte wurden bereits seitens G-BA herangezogen und werden folglich für die weiteren Berechnungen verwendet (48).

Bezieht man diesen Anteil (90 bis 95 %) auf die neudiagnostizierten Patienten aus Schritt 1 ergeben sich **12.626 bis 13.327** Patienten mit einem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ.

Schritt 3: Neudiagnostizierte Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten Adenokarzinom des Magens oder des GEJ

Patienten, die sich in einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankungsstadium befinden, können gemäß der Aussagen der Fachgesellschaften den UICC-Stadien III und IV zugeordnet werden (49). Gemäß den Angaben der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) ergibt sich ein Anteil von 14,9 % der Patienten mit einer Erstdiagnose im Stadium III und 57,1 % im Stadium IV (50).

Für Patienten im Stadium III wird grundsätzlich eine operative Tumorentfernung empfohlen, jedoch ist eine Operation in vielen Fällen aufgrund von Komorbiditäten oder schlechtem Allgemeinzustand nicht durchführbar (4). Bei Patienten im TNM-Stadium T4b, welches dem UICC-Stadium IIIB/IIIC entspricht, hat der Tumor bereits benachbarte Strukturen infiltriert. Eine vollständige Resektion des Tumors sowie ein kurativer Therapieansatz ist bei diesen Patienten aufgrund des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums nicht mehr möglich. Die Patienten im zugrundeliegenden AWG befinden sich daher in den Krankheitsstadien IIIB, IIIC und IV. In einem nächsten Schritt müssen daher Patienten im Stadium IIIA abgezogen werden, für welche eine Resektion des Tumors noch eine geeignete Behandlungsoption darstellt und somit nicht vom vorliegenden AWG umfasst sind.

Monti et al. (2020) untersuchten in einem Institut in Italien Patienten mit Erstdiagnose eines Karzinoms des Magens/GEJ. Von insgesamt 136 Patienten im Stadium III befanden sich 41 Patienten (30,1 %) im Stadium IIIA. Im Umkehrschluss wurden 69,9 % der Patienten im Stadium IIIB/IIIC erstdiagnostiziert. Es wird angenommen, dass diese Patienten nicht mehr für eine Operation in Frage kommen (51). Ähnliche Anteilswerte zu Patienten in den Stadien IIIB/IIIC (72,8 %) liefern Röcken et al. (2015) basierend auf Auswertungen des SEER-Registers (52).

Bezogen auf die Anzahl der Patienten aus Schritt 2 befinden sich **1.314 bis 1.446** Patienten (**14,9 % in Stadium III, davon 69,9 % bzw. 72,8 % inoperabel**) bei Erstdiagnose in einem **lokal fortgeschrittenen und inoperablen Stadium** sowie **7.208 bis 7.608** Patienten (**57,1 %**) im **Stadium IV** (metastasiert).

Die Gesamtzahl an neudiagnostizierten Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten Adenokarzinom des Magens oder des GEJ beträgt damit **8.522 bis 9.054**.

Schritt 4: Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten Adenokarzinom des Magens oder des GEJ und einer Krankheitsprogression in Form von Fernmetastasen aus früheren Diagnosestadien

Im Folgenden werden die Patienten ermittelt, welche eine Krankheitsprogression aus früheren Diagnosestadien in Form von Fernmetastasen erfahren haben.

Schritt 4.1 Anteil der Patienten mit Erstdiagnose in frühen bis fortgeschrittenen (operablen) Stadien (UICC I-III A)

Zunächst werden die operablen Patienten mit Erstdiagnose in den Stadien I-III und anschließender Krankheitsprogression betrachtet. Hierbei werden im Umkehrschluss zu Schritt 3 für das Stadium III nur die operablen Patienten berücksichtigt. Nach Angaben des ADT befinden sich insgesamt 42,9 % der Patienten in den Stadien I-III (I: 12,6 %, II: 15,4 % und III: 14,9 %). Darunter befindet sich ein Anteil in Höhe von 69,9 bis 72,8 % an inoperablen Patienten, welcher bereits in Schritt 3 berücksichtigt wurde. Demnach befinden sich **32,1 bis 32,5 % und bzw. 4.048 bis 4.331** der Patienten mit einem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ in den operablen Stadien I-III A.

Schritt 4.2: Anteil der Patienten mit Krankheitsprogression in Form von Fernmetastasen

Für die Berechnung der Patienten, die aufgrund von Fernmetastasen eine Krankheitsprogression erleiden, wurde auf Daten des Tumorregisters München (TRM) zurückgegriffen. Der Anteil aus der letzten verfügbaren Publikation des TRM zum Überleben beim Magenkarzinom beträgt 27,8 % nach fünf Jahren und 30,2 % nach 15 Jahren (13).

Es ergeben sich insgesamt **1.125 bis 1.308** Patienten (27,8 % bzw. 30,2 % der 4.048 bis 4.331 Patienten mit einem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ in den operablen Stadien I-III A aus Schritt 4.1), die in einem frühen bis fortgeschrittenen operablen Stadium erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung eine Krankheitsprogression in Form von Fernmetastasen erleiden.

Schritt 5: Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten Adenokarzinom des Magens oder des GEJ (Neudiagnose und Krankheitsprogression)

Die Summe aus Patienten mit Neudiagnose (Schritt 3) und Patienten, die in einem frühen bis fortgeschrittenen operablen Stadium erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung eine Krankheitsprogression in Form von Fernmetastasen erfahren haben (Schritt 4), ergibt eine Spanne von **9.647 bis 10.362 Patienten** mit einem lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten Adenokarzinom des Magens oder des GEJ.

Schritt 6: Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des GEJ

Um den Anteil der Patienten mit einem HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des GEJ abzubilden, wurden Anteilswerte aus drei Studien aus Deutschland und Italien betrachtet.

Aus einer Beobachtungsstudie aus Deutschland von Baretton et al. (2019) liegen Daten zur Testung des HER2-Status bei 2.761 Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Magens (inkl. GEJ) in der klinischen Routineversorgung an 50 Zentren (Diagnosejahre 2013 bis 2015) vor. Insgesamt 1.580 Patienten hatten ein HER2-negatives metastasiertes Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, dies entspricht 77,7 % der 2.033 Patienten mit bekanntem HER2-Status (53).

In einer retrospektiven Analyse von Arnold et al. in Deutschland wurden 414 Patienten mit einem Adenokarzinom des Magens sowie des GEJ, die im Zeitraum zwischen 1992 bis 2004 an der Charité-Universitätsmedizin Berlin behandelt wurden, untersucht. Bei 381 Patienten lagen auswertbare Proben zum CLDN18.2-Status vor. Eine HER2-Negativität zeigten davon 303 Patienten (91,3 %). In 49 Patienten war der HER2-Status unbekannt (22).

Die Autoren um Pellino et al. (2021) werteten retrospektiv Patientenakten zwischen den Jahren 2010 und 2019 aus einem einzelnen Institut in Italien aus. Bei 298 von 350 Patienten mit einem Adenokarzinom des Magens sowie des GEJ (85,1 %) wurde ein negativer HER2-Status festgestellt (24).

Somit weisen **7.498 bis 9.457 Patienten** (77,7 bis 91,3 % bezogen auf Schritt 5) ein HER2-negatives Adenokarzinom des Magens oder des GEJ auf.

Schritt 7: Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN18.2-positiv sind

Die CLDN18.2-Positivität wird in der Fachinformation definiert als Anteil von ≥ 75 % der Tumorzellen mit moderater bis starker membranöser CLDN18-immunhistochemischer Färbung (1). McHugh et al. (2024) berichten Ergebnisse zur immunhistochemischen Expression von CLDN18.2 in gastroösophagealen, duktalem Pankreas- und kolorektalen Adenokarzinomen. Die Immunhistochemie für CLDN18.2 (Klon 43-14A) wurde auf Gewebe-Mikroarrays von insgesamt 805 Adenokarzinomen durchgeführt, darunter 155 gastroösophageale Karzinome. Die Proben wurden als positiv oder negativ klassifiziert, wobei Positivität als mäßige bis starke Membranfärbung in ≥ 75 % der Tumorzellen definiert wurde. CLDN18.2 war bei 39,4 % (61/155) der gastroösophagealen Adenokarzinome positiv (54).

Dementsprechend ergeben sich insgesamt **2.951 bis 3.722 Patienten** (39,4 % bezogen auf Schritt 6) mit einem lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten HER2-negativen, Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN18.2-positiv sind.

Schritt 8: Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten HER2-negativen Adenokarzinom des Magens/GEJ, deren Tumore CLDN18.2-positiv sind, im Jahr 2024 – GKV-Population

In einem letzten Schritt wird der Anteil der GKV-Patienten in Deutschland berechnet. Im Jahr 2023 wurden durchschnittlich 74.256.932 Mitglieder in der GKV gemeldet (55). Basierend auf einer Bevölkerung in Deutschland von insgesamt 84.669.326 Personen (31.12.2023) (56), ergibt sich ein GKV-Anteil in Höhe von **87,7 %**. Dieser Anteil wird auch für das Jahr 2024 herangezogen.

Zusammengefasst umfasst die Zielpopulation **2.588 bis 3.264** erwachsene Patienten (87,7 % bezogen auf Schritt 7) mit einem lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN18.2-positiv sind, in der GKV.

In Tabelle 3-10 sind alle Schritte zur Herleitung der Zielpopulation zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 3-10: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation und der Anzahl an GKV-Patienten in der Zielpopulation für das Jahr 2024

Schritt	Population	Anzahl an Patienten	Anteil (%)	Quelle	
1	Neudiagnostizierte Patienten mit Karzinom des Magens/GEJ im Jahr 2024	14.028	-	Tabelle 3-8	
2	Neudiagnostizierte Patienten mit einem Adenokarzinom des Magens/GEJ	12.626 bis 13.327	90 bis 95 %	(2, 48)	
3	Neudiagnostizierte Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten Adenokarzinom des Magens/GEJ	Stadium III	1.881 bis 1.986	14,9 %	(50)
		Davon Stadium IIIB/IIIC (inoperabel)	1.314 bis 1.446	69,9 % bzw. 72,8 %	(51, 52)
		Stadium IV	7.208 bis 7.608	57,1 %	(50)
		Gesamt	8.522 bis 9.054		-
4	Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten Adenokarzinom des Magens/GEJ und einer Krankheitsprogression in Form von Fernmetastasen aus früheren Diagnosestadien	Stadien I-III A (operabel)	4.048 bis 4.331	32,1 bis 32,5 %	Umkehrschluss aus Schritt 3
		Patienten mit Fernmetastasen aus früheren Stadien	1.125 bis 1.308	27,8 bis 30,2 %	(13)
5	Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten Adenokarzinom des Magens/GEJ (Neudiagnose und Krankheitsprogression)	9.647 bis 10.362	-	-	
6	Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten HER2-negativen Adenokarzinom des Magens/GEJ	7.498 bis 9.457	77,7 bis 91,3 %	(22, 53)	
7	Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten HER2-negativen, Adenokarzinom des Magens/GEJ, deren Tumore CLDN18.2-positiv sind	2.951 bis 3.722	39,4 %	(54)	
8	GKV-Population	2.588 bis 3.264	87,7 %	(55, 56)	

Schritt	Population	Anzahl an Patienten	Anteil (%)	Quelle
Für die Abschätzung der GKV-Population im Rahmen der Herleitung zur Zielpopulation wurde die finale Patientenzahl auf die nächste ganze Zahl aufgerundet. In den vorhergehenden Herleitungsschritten wurde mit ungerundeten Zahlen gerechnet. Quelle: (46)				
Abkürzungen: CLDN18.2: Claudin18.2; GEJ: Gastroösophagealer Übergang; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2.				

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Zolbetuximab (VYLOY™)	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
Abkürzungen: CLDN18.2: Claudin18.2; GEJ: Gastroösophagealer Übergang; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Wie in Abschnitt 3.2.4 ausgeführt, ergibt sich für Zolbetuximab eine Zielpopulation in Höhe von **2.588 bis 3.264** gesetzlich versicherten erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN18.2-positiv sind.

Die vorliegende Nutzenbewertung untersucht den Zusatznutzen von Zolbetuximab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-haltiger Chemotherapie. Zolbetuximab zeigt in der zugrundeliegenden Zielpopulation auf Basis der Metaanalyse der Studien GLOW und FAST einen Beleg für einen beträchtlichen, therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

Der beträchtliche Zusatznutzen von Zolbetuximab ergibt sich insbesondere durch den statistisch signifikanten Überlebensvorteil (Sterberisikoreduktion um 30 %). Dieser wird durch die beträchtliche Senkung des Risikos für eine Krankheitsprogression um 37 % gestützt (siehe dazu auch das vorliegende Modul 4A).

Die Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, entspricht der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahl an gesetzlich versicherten Patienten in der Zielpopulation.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Im Vordergrund der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 stand die Suche nach validen Quellen mit aktuellem Bezug zum deutschen Versorgungskontext.

Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.1)

Die Darstellung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation basiert maßgeblich auf einschlägigen Publikationen zum Karzinom des Magens/GEJ sowie relevanten Leitlinien im zugrundeliegenden AWG. Hierzu wurde in Literatur- und Leitliniendatenbanken relevante Primär- und ggf. Sekundärliteratur gesichtet. Weiterhin wurde auf die Fachinformationen der im AWG zugelassenen Arzneimittel sowie auf relevante Primärliteratur zurückgegriffen.

Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung (Abschnitt 3.2.2)

Für den Abschnitt 3.2.2 wurden Quellen für das Indikationsgebiet herangezogen, welche den dringenden therapeutischen Bedarf im Indikationsgebiet aufzeigen. Hierbei wurden u. a. relevante Leitlinien und Publikationen verwendet.

Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland (Abschnitt 3.2.3)

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland im Abschnitt 3.2.3 basieren im Wesentlichen auf den Datenbankabfragen des RKI/ZfKD zum Karzinom des Magens/GEJ (ICD-10 C16).

Anzahl der Patienten in der Zielpopulation und der Patienten mit therapeutischem Zusatznutzen (Abschnitte 3.2.4 und 3.2.5)

Für die Abschnitte 3.2.4 und 3.2.5 wurde relevante Primär- und Sekundärliteratur zu Karzinomen des Magens/GEJ, basierend auf einer strukturierten Recherche, berücksichtigt. Ergänzend wurden Leitlinien und Auswertungen des RKI, der ADT und des TRM herangezogen.

Des Weiteren wurden für die Berechnung des GKV-Anteils die Kennzahlen der GKV mit Stand von 31.12.2023 sowie die Angaben des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS) zur Einwohnerzahl in Deutschland (Jahresdurchschnitt von 2023) herangezogen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Astellas Pharma Europe B.V. Vyloy™ 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 09.2024. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 02.10.2024]. 2024.

2. American Cancer Society. What Is Stomach Cancer? [online]. Stand: 22.01.2021. URL: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8838.00.pdf> [Zugriff: 30.03.2023]. 2021.
3. Röcken, C. Tumoren und Tumorstadien des Magens. *Der Pathologe* 2017; 38(2): 75-86.
4. Lordick, F., Al-Batran, S. E., Arnold, D., Borner, M., Bruns, C. J. et al. Magenkarzinom. Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. [online]. Stand: 03.2024. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html#litID0EIRBG> [Zugriff: 06.09.2024]. 2024.
5. Mönig, S., Ott, K., Gockel, I., Lorenz, D., Ludwig, K. et al. S3-Leitlinie Magenkarzinom–Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs, Langversion 2.0, AWMF Registernummer: 032/009OL [online]. Stand: 08.2019. URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/magenkarzinom/> [Zugriff: 06.09.2024]. 2019.
6. Saliba, G., Hayami, M., Klevebro, F., Nilsson, M. Surgical Treatment of Siewert Type II Gastroesophageal Junction Cancer: Esophagectomy, Total Gastrectomy or Other Options. *Ann Esophagus* 2020; 3: 182020.
7. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenabfrage, Zentrum für Krebsregister: Speiseröhre und Magen. Inzidenz, Fallzahlen für die Jahre 2017, 2018 und 2019 in Deutschland [online]. Stand: 13.09.2022. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html [Zugriff: 13.09.2024]. 2022.
8. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Speiseröhre und Magen. Inzidenz, Fallzahlen für die Jahre 2017, 2018 und 2019, nach Geschlecht [online]. Stand: 13.09.2022. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/ErgebnisAnsicht/ErgebnisAnsicht_form.html [Zugriff: 13.09.2024]. 2022.
9. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. [online]. Stand: 12.2023. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff: 06.09.2024]. 2023.
10. Petrovchich, I., Ford, J. M. Genetic predisposition to gastric cancer. *Seminars in Oncology*. Elsevier. 2016: 554-559.
11. van der Post, R. S., Vogelaar, I. P., Carneiro, F., Guilford, P., Huntsman, D. et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *Journal of medical genetics* 2015; 52(6): 361-374.
12. Nagtegaal, I. D., Odze, R. D., Klimstra, D., Paradis, V., Rugge, M. et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology* 2020; 76(2): 182-188.

13. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C16: Magenkarzinom Survival [online]. Stand: 03.01.2022. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC16_G-ICD-10-C16-Magenkarzinom-Survival.pdf [Zugriff: 02.07.2024]. 2022.
14. Lauren, P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma: an attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica* 1965; 64(1): 31-49.
15. Parsonnet, J., Vandersteen, D., Goates, J., Sibley, R. K., Pritikin, J. et al. Helicobacter pylori infection in intestinal-and diffuse-type gastric adenocarcinomas. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 1991; 83(9): 640-643.
16. Ooki, A., Yamaguchi, K. The dawn of precision medicine in diffuse-type gastric cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology* 2022; 14: 17588359221083049.
17. Röcken, C. Predictive biomarkers in gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2023; 149: 467–481.
18. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014; 513(7517): 202-209.
19. Casamayor, M., Morlock, R., Maeda, H., Ajani, J. Targeted literature review of the global burden of gastric cancer. *Ecancermedicalsecience* 2018; 12.
20. Kim, G. M., Kim, S. J., Song, S. K., Kim, H. R., Kang, B. D. et al. Prevalence and prognostic implications of psychological distress in patients with gastric cancer. *BMC cancer* 2017; 17: 1-8.
21. Zhang, L. Anxiety and depression in recurrent gastric cancer: Their prevalence and independent risk factors analyses. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100(51): e28358.
22. Arnold, A., Daum, S., von Winterfeld, M., Berg, E., Hummel, M. et al. Prognostic impact of Claudin 18.2 in gastric and esophageal adenocarcinomas. *Clin Transl Oncol* 2020; 22(12): 2357-2363.
23. Cao, W., Xing, H., Li, Y., Tian, W., Song, Y. et al. Claudin18.2 is a novel molecular biomarker for tumor-targeted immunotherapy. *Biomark Res* 2022; 10(1): 38.
24. Pellino, A., Brignola, S., Riello, E., Niero, M., Murgioni, S. et al. Association of CLDN18 protein expression with clinicopathological features and prognosis in advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinomas. *Journal of Personalized Medicine* 2021; 11(11): 1095.
25. Shitara, K., Lordick, F., Bang, Y.-J., Enzinger, P., Ilson, D. et al. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18. 2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 401(10389): 1655-1668.

26. Lordick, F., Smyth, E. C. ESMO Gastric Cancer Living Guideline. Advanced/metastatic unresectable oesophageal oesophagogastric junction and gastric carcinoma. First-line therapy. v.1.4 [online]. Stand: 09.2024. URL: <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-gastric-cancer-living-guideline/metastatic-disease/metastatic-disease/first-line-her2-negative> [Zugriff: 22.10.2024]. 2024.
27. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 06.2024. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 03.09.2024]. 2024.
28. MSD SHARP & DOHME GmbH. KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 08.2024. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 06.09.2024]. 2024.
29. Mitnacht-Kraus, R., Kreuzberg, M., Utsch, M., Sahin, U., Türeci, Ö. Preclinical characterization of IMAB362 for the treatment of gastric carcinoma. *Annals of Oncology* 2017; 28.
30. Kubota, Y., Kawazoe, A., Mishima, S., Nakamura, Y., Kotani, D. et al. Comprehensive clinical and molecular characterization of claudin 18.2 expression in advanced gastric or gastroesophageal junction cancer. *ESMO Open* 2023; 8(1): 100762.
31. Haag, G. M. Magenkarzinom: Ist die Blockade von Claudin 18.2 eine neue, vielversprechende zielgerichtete Therapie? *Kompass Onkologie* 2020; 7(3): 145-146.
32. Hong, J. Y., An, J. Y., Lee, J., Park, S. H., Park, J. O. et al. Claudin 18.2 expression in various tumor types and its role as a potential target in advanced gastric cancer. *Translational Cancer Research* 2020; 9(5): 3367-3374.
33. Sahin, U., Koslowski, M., Dhaene, K., Usener, D., Brandenburg, G. et al. Claudin-18 splice variant 2 is a pan-cancer target suitable for therapeutic antibody development. *Clin Cancer Res* 2008; 14(23): 7624-7634.
34. Roche Registration GmbH. Herceptin® i. v.: Fachinformation [online]. Stand: 08.2024. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 13.09.2024]. 2024.
35. Chen, J., Xu, Z., Hu, C., Zhang, S., Zi, M. et al. Targeting CLDN18.2 in cancers of the gastrointestinal tract: New drugs and new indications. *Front Oncol* 2023; 13: 1132319.
36. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Magen (C16). Inzidenz, Fallzahlen für die Jahre 2015-2019 in Deutschland, nach Geschlecht. [online]. Stand: 13.09.2022. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html [Zugriff: 13.09.2024]. 2022.
37. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Magen (C16). Inzidenz, Fallzahlen für die Jahre 2015-2019 in Deutschland, nach Geschlecht, über 20 Jahren. [online]. Stand: 13.09.2022. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html [Zugriff: 13.09.2024]. 2022.

38. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Magen (C16). Inzidenz, Altersstandardisierte Rate pro 100.000 Einwohner für die Jahre 1999-2019 in Deutschland, nach Geschlecht. [online]. Stand: 13.09.2022. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html [Zugriff: 13.09.2024]. 2022.
39. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Magen (C16). Inzidenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner für das Jahr 2019 in Deutschland, nach Geschlecht und Altersgruppen. [online]. Stand: 13.09.2022. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html [Zugriff: 13.09.2024]. 2022.
40. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Magen (C16). 5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen für die Jahre 2015-2019 in Deutschland, nach Geschlecht. [online]. Stand: 13.09.2022. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html [Zugriff: 13.09.2024]. 2022.
41. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Magen (C16). 5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen für das Jahr 2019 in Deutschland, nach Geschlecht und Altersgruppen. [online]. Stand: 13.09.2022. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html [Zugriff: 13.09.2024]. 2022.
42. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Magen (C16). Mortalität, Fallzahlen für die Jahre 2016-2020 in Deutschland, nach Geschlecht. [online]. Stand: 13.09.2022. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html [Zugriff: 13.09.2024]. 2022.
43. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Magen (C16). Mortalität, Fallzahlen für die Jahre 2016-2020 in Deutschland, nach Geschlecht, über 20 Jahren. [online]. Stand: 13.09.2022. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html [Zugriff: 13.09.2024]. 2022.
44. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Magen (C16). Mortalität, Fallzahlen für die Jahre 2016-2020 in Deutschland, nach Altersgruppe. [online]. Stand: 13.09.2022. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html [Zugriff: 13.09.2024]. 2022.
45. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Magen (C16). Mortalität, Altersstandardisierte Rate für die Jahre 1999-2020 in Deutschland, nach Geschlecht. [online]. Stand: 13.09.2022. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html [Zugriff: 13.09.2024]. 2022.
46. Astellas Pharma GmbH. Herleitung der Zielpopulation. 2024.

47. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. [online]. Stand: 2021. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?blob=publicationFile [Zugriff: 19.12.2023]. 2021.
48. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ramucirumab [online]. Stand: 16.07.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3275/2015-07-16_AM-RL-XII_Ramucirumab_2015-02-01-D-150_TrG.pdf [Zugriff: 25.06.2023]. 2015.
49. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Nivolumab (OPDIVO®). Modul 3 Q. Erstlinienbehandlung der HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus mit PD-L1-Tumorexpression (CPS \geq 5) [online]. Stand: 15.11.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5313/2021_11_15_Modul3Q_Nivolumab.pdf [Zugriff: 30.03.2023]. 2021.
50. Hummel, R. 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020. Versorgungssituation beim Magen- und Ösophaguskarzinom [online]. Stand: 21.02.2020. URL: https://download.adt-netzwerk.com/8_qk_2020/8_boqk_2020_magen.pdf [Zugriff: 29.05.2024]. 2020.
51. Monti, M., Massa, I., Foca, F., Morgagni, P., Framarini, M. et al. Retrospective analysis of gastric cancer management in a real-world setting: a single-institution experience. *Tumori* 2020; 106(2): 165-171.
52. Röcken, C., Behrens, H. M. Validating the prognostic and discriminating value of the TNM-classification for gastric cancer - a critical appraisal. *Eur J Cancer* 2015; 51(5): 577-586.
53. Baretton, G., Kreipe, H. H., Schirmacher, P., Gaiser, T., Hofheinz, R. et al. HER2 testing in gastric cancer diagnosis: insights on variables influencing HER2-positivity from a large, multicenter, observational study in Germany. *Virchows Archiv* 2019; 474(5): 551-560.
54. McHugh, K. E., Pai, R. K., Ma, C., Davison, J. M., Pai, R. Claudin 18.2 Positive Colorectal Carcinoma is Frequently Mismatch Repair Deficient with BRAF V600E Mutation: An Immunohistochemical Survey of Claudin 18.2 Expression in 805 Adenocarcinomas of the Digestive System [online]. URL: <https://my.uscap.org/app/program/1aQZ6lW/index.cfm?pgid=4577&sid=12927&abid=41651> [Zugriff: 29.05.2024]. 2024.
55. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2023. (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13) [online]. Stand: 07.05.2024. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2023.pdf [Zugriff: 29.05.2024]. 2024.

56. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung: Deutschland, Stichtag (31.12.2023) [online]. Stand: 10.09.2024. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1719816764173&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12411-0001&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb> [Zugriff: 10.09.2024]. 2024.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-19 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-12 bis Tabelle 3-19 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Zolbetuximab + CAPOX				
Zolbetuximab	Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN18.2 positiv sind	in Zyklen (alle 2 Wochen oder alle 3 Wochen)	26,1 oder 17,4 (1 x am 1. Tag je Zyklus bei 26,1 Zyklen à 14 Tage oder 17,4 Zyklen à 21 Tage)	1
+ Oxaliplatin		in Zyklen (alle 3 Wochen)	8 (1 x am 1. Tag je Zyklus bei 8 Zyklen à 21 Tage)	1
+ Capecitabin		in Zyklen (alle 3 Wochen)	487,2 (2 x täglich an Tag 1 bis 14 bei 17,4 Zyklen à 21 Tage)	14
Zolbetuximab + EOX				
Zolbetuximab	Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN18.2 positiv sind	in Zyklen (alle 2 Wochen oder alle 3 Wochen)	26,1 oder 17,4 (1 x am 1. Tag je Zyklus bei 26,1 Zyklen à 14 Tage oder 17,4 Zyklen à 21 Tage)	1
+ Epirubicin		in Zyklen (alle 3 Wochen)	8 (1 x am 1. Tag je Zyklus bei 8 Zyklen à 21 Tage)	1
+ Oxaliplatin		in Zyklen (alle 3 Wochen)	8 (1 x am 1. Tag je Zyklus bei 8 Zyklen à 21 Tage)	1
+ Capecitabin		in Zyklen (alle 3 Wochen)	336 (2 x täglich an Tag 1 bis 21 bei 8 Zyklen à 21 Tage)	21

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Abkürzungen: CAPOX: Oxaliplatin + Capecitabin; CLDN18.2: Claudin18.2; EOX: Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin; GEJ: Gastroösophagealer Übergang; HER2: Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Tabelle 3-12 beinhaltet den Behandlungsmodus, die Anzahl an Behandlungen pro Patient pro Jahr und die Behandlungsdauer je Behandlung für das zu bewertende Arzneimittel Zolbetuximab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-haltiger Chemotherapie:

- Zolbetuximab + Oxaliplatin + Capecitabin
- Zolbetuximab + Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin

Zolbetuximab wurde seitens der EK am 19.09.2024 zugelassen und mit Bestätigung der 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 zVT nicht vorzulegen sind (siehe Abschnitt 3.1). Dementsprechend wird nachfolgend keine zVT ausgewiesen und infolgedessen keine Berechnung der Jahrestherapiekosten einer zVT vorgenommen.

Für die Wirkstoffe wurden die aktuelle Fachinformation von Zolbetuximab bzw. die RCT GLOW und FAST zu Zolbetuximab zugrunde gelegt, um die Jahrestherapiekosten von Zolbetuximab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-haltiger Chemotherapie adäquat abzubilden (1, 2). Bei den Therapien handelt es sich um Behandlungen, welche in Zyklen bzw. kontinuierlich verabreicht werden und eine unterschiedliche Behandlungsdauer je Behandlung aufweisen. Ist für die Wirkstoffe keine maximale Behandlungsdauer angegeben, wird eine Therapiedauer von einem Jahr angenommen. Basierend auf dieser Annahme kann von einer tendenziellen Überschätzung der Jahrestherapiekosten ausgegangen werden.

Nachfolgend wird das zu bewertende Arzneimittel Zolbetuximab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und einer Platin-haltigen Chemotherapie hinsichtlich der verfügbaren Darreichungsformen und Wirkstärken charakterisiert. Die Angaben beziehen sich auf den Regelfall, patientenindividuelle Anpassungen werden nicht einbezogen. Bei der Wahl des wirtschaftlichsten Präparates werden jeweils die größten verfügbaren Packungsgrößen mit der höchsten verfügbaren Reichweite zur Kostenberechnung gemäß des Wirtschaftlichkeitsprinzips herangezogen. Sofern verschiedene Wirkstärken oder Packungsgrößen eines Wirkstoffes in Kombination infrage kommen, wurde darauf geachtet, die günstigste Kombination aus den benötigten Wirkstärken eines Herstellers zu wählen.

Angaben zum Behandlungsmodus und zur Behandlungsdauer der einzelnen Wirkstoffe des zu bewertenden Arzneimittels

Zolbetuximab + Oxaliplatin + Capecitabin

Zolbetuximab

Zolbetuximab wird gemäß Fachinformation als intravenöse Infusion über mindestens zwei Stunden am Tag 1, eines zweiwöchigen oder eines dreiwöchigen Zyklus verabreicht, bis eine Krankheitsprogression oder unakzeptable Toxizität auftritt. Zolbetuximab wird initial mit 800 mg/m² Körperoberfläche (KOF) und in den Folgezyklen mit 400 mg/m² (zweiwöchiger Zyklus) oder 600 mg/m² (dreiwöchiger Zyklus) KOF vor der nachfolgenden Chemotherapie verabreicht. Bei einer Zyklusdauer von 14 Tagen ergeben sich 26,1 Behandlungszyklen mit insgesamt 26,1 Behandlungstagen pro Jahr und bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen 17,4 Behandlungszyklen mit insgesamt 17,4 Behandlungstagen pro Jahr (3).

Oxaliplatin

Oxaliplatin wird gemäß dem Protokoll zur Studie GLOW im Anschluss an Zolbetuximab mit einer Dosierung von 130 mg/m² KOF pro Gabe am Tag 1 in einem dreiwöchigen Zyklus als intravenöse Infusion für zwei Stunden über acht Zyklen verabreicht. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich acht Behandlungszyklen mit insgesamt acht Behandlungstagen pro Jahr (2).

Capecitabin

Capecitabin wird gemäß Protokoll zur Studie GLOW zweimal täglich mit 1.000 mg/m² KOF innerhalb von 30 Minuten nach einer Mahlzeit an den Tagen 1 bis 14 eines dreiwöchigen Zyklus oral eingenommen. Daraus ergeben sich 243,6 Behandlungstage pro Jahr (2).

Zolbetuximab + Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin

Zolbetuximab

Siehe Beschreibung zu Zolbetuximab im Behandlungsschema von CAPOX.

Epirubicin

Epirubicin wird gemäß dem Protokoll zur Studie FAST im Anschluss an Zolbetuximab mit einer Dosierung von 50 mg/m² KOF pro Gabe an Tag 1 in einem dreiwöchigen Zyklus als intravenöse Infusion für 15 Minuten über acht Zyklen verabreicht. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich acht Behandlungszyklen mit insgesamt acht Behandlungstagen pro Jahr (1).

Oxaliplatin

Oxaliplatin wird gemäß dem Protokoll zur Studie FAST im Anschluss an Zolbetuximab mit einer Dosierung von 130 mg/m² KOF pro Gabe an Tag 1 in einem dreiwöchigen Zyklus als intravenöse Infusion für zwei Stunden über acht Zyklen verabreicht. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich acht Behandlungszyklen mit insgesamt acht Behandlungstagen pro Jahr (1).

Capecitabin

Capecitabin wird gemäß dem Protokoll zur Studie FAST zweimal täglich mit 625 mg/m² KOF innerhalb von 30 Minuten nach einer Mahlzeit an den Tagen 1 bis 21 eines 21-tägigen Zyklus oral eingenommen. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich acht Behandlungszyklen mit insgesamt 168 Behandlungstagen pro Jahr (1).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-12). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Zolbetuximab + CAPOX			
Zolbetuximab	Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN18.2 positiv sind	in Zyklen (alle 2 Wochen oder alle 3 Wochen)	26,1 oder 17,4
+ Oxaliplatin		in Zyklen (alle 3 Wochen)	8
+ Capecitabin		in Zyklen (alle 3 Wochen)	243,6
Zolbetuximab + EOX			
Zolbetuximab	Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN18.2 positiv sind	in Zyklen (alle 2 Wochen oder alle 3 Wochen)	26,1 oder 17,4
+ Epirubicin		in Zyklen (alle 3 Wochen)	8
+ Oxaliplatin		in Zyklen (alle 3 Wochen)	8
+ Capecitabin		in Zyklen (alle 3 Wochen)	168
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Abkürzungen: CAPOX: Oxaliplatin + Capecitabin; CLDN18.2: Claudin18.2; EOX: Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin; GEJ: Gastroösophagealer Übergang; HER2: Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2.</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Zolbetuximab + CAPOX				
Zolbetuximab	Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN18.2 positiv sind	26,1 oder 17,4	<u>Initialdosis</u> 800 mg/m ² x 1,91 m ² = 1.528 mg <u>Erhaltungsdosis</u> 400 mg/m ² x 1,91 m ² = 764 mg oder 600 mg/m ² x 1,91 m ² = 1.146 mg entsprechend 16 (Initialdosis) bzw. 8 oder 12 (Erhaltungsdosis) Vials	1 x 1.528 mg/Zyklus + 25,1 x 764 mg/Zyklus = 20.704,4 mg oder 1 x 1.528 mg/Zyklus + 16,4 x 1.146 mg/Zyklus = 20.322,4 mg entsprechend 16 Vials mit 100 mg (Initialdosis) + 200,8 Vials mit 100 mg (Erhaltungsdosis) oder 16 Vials mit 100 mg (Initialdosis) + 196,8 Vials mit 100 mg (Erhaltungsdosis)
+ Oxaliplatin		8	130 mg/m ² x 1,91 m ² = 248,3 mg; entsprechend 1 Dsfl. mit 200 mg + 1 Dsfl. mit 50 mg	8 x 248,3 mg/Zyklus = 1.986,4 mg entsprechend 8 Dsfl. mit 200 mg + 8 Dsfl. mit 50 mg
+ Capecitabin		243,6	1.000 mg/m ² x 1,91 m ² entspricht laut FI ^a 1.800 mg entsprechend 2 x 150 mg FTA + 3 x 500 mg FTA	243,6 x 2 x 1.800 mg/Zyklus = 876.960 mg entsprechend 974,4 FTA mit 150 mg + 1.461,6 FTA mit 500 mg

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zolbetuximab + EOX				
Zolbetuximab	Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN18.2 positiv sind	26,1 oder 17,4	<u>Initialdosis</u> 800 mg/m ² x 1,91 m ² = 1.528 mg <u>Erhaltungsdosis</u> 400 mg/m ² x 1,91 m ² = 764 mg oder 600 mg/m ² x 1,91 m ² = 1.146 mg entsprechend 16 (Initialdosis) bzw. 8 oder 12 (Erhaltungsdosis) Vials	1 x 1.528 mg/Zyklus + 25,1 x 764 mg/Zyklus = 20.704,4 mg oder 1 x 1.528 mg/Zyklus + 16,4 x 1.146 mg/Zyklus = 20.322,4 mg entsprechend 16 Vials mit 100 mg (Initialdosis) + 200,8 Vials mit 100 mg (Erhaltungsdosis) oder 16 Vials mit 100 mg (Initialdosis) + 196,8 Vials mit 100 mg (Erhaltungsdosis)
+ Epirubicin		8	50 mg/m ² x 1,91 m ² = 95,5 mg entsprechend 1 Dsfl. mit 100 mg	8 x 95,5 mg/Zyklus = 764 mg entsprechend: 8 Dsfl. mit 100 mg
+ Oxaliplatin		8	130 mg/m ² x 1,91 m ² = 248,3 mg entsprechend 1 Dsfl. mit 200 mg + 1 Dsfl. mit 50 mg	8 x 248,3 mg/Zyklus = 1.986,4 mg entsprechend 8 Dsfl. mit 200 mg + 8 Dsfl. mit 50 mg
+ Capecitabin		168	625 mg/m ² x 1,91 m ² entspricht gemäß FI ^a 1.150 mg entsprechend 1 x 150 mg FTA + 2 x 500 mg FTA	168 x 2 x 1.150 mg/Zyklus = 386.400 mg entsprechend 336 FTA mit 150 mg + 672 FTA mit 500 mg
a: Gemäß Fachinformation zu Capecitabin (4)				
Abkürzungen: CAPOX: Oxaliplatin + Capecitabin; CLDN18.2: Claudin18.2; Dsfl.: Durchstechflasche; EOX: Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin; FI: Fachinformation; FTA: Filmtabletten; GEJ: Gastroösophagealer Übergang; HER2: Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Dosierungen für Zolbetuximab in Kombination mit CAPOX und EOX errechnen sich jeweils auf der Grundlage der KOF des Patienten. Die Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht und der Körpergröße eines Erwachsenen wurden aus dem „Mikrozensus 2021“ (Stand: 27.03.2023) entnommen. Die Berechnungen zu den Dosierungen basieren damit auf einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,725 m und einem durchschnittlichen Körpergewicht von 77,7 kg (5). Entsprechend der Formel von Dubois & Dubois (6) wird nachfolgend die KOF berechnet:

$$KOF = G^{0,425} \times H^{0,725} \times 0,007184 \quad (G = \text{Gewicht in kg, } H = \text{Körpergröße in cm})$$

$$KOF = 1,91 \text{ m}^2 \quad (\text{gerundet auf zwei Nachkommastellen})$$

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zolbetuximab	PZN: 19294197 VYLOY 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 100 mg, 1 Stück 673,50 €	634,84 € (2,00 € ^a ; 36,66 € ^b)
	PZN: 19294205 VYLOY 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 100 mg, 3 Stück 1.983,53 €	1.871,54 € (2,00 € ^a ; 109,99 € ^b)
Oxaliplatin	PZN: 07019327 MEDOXA 50 mg 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück, N1 107,06 €	100,52 € (2,00 € ^a ; 4,54 € ^b)
	PZN: 07020833 MEDOXA 200 mg 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück, N1 396,85 €	376,55 € (2,00 € ^a ; 18,30 € ^b)
Capecitabin	PZN: 08865840 CAPECITABIN HEXAL 150 mg Filmtabletten, 120 Stück, N3 54,15 € ^c	52,15 € (2,00 € ^a)
	PZN: 08867069 CAPECITABIN HEXAL 500 mg Filmtabletten, 120 Stück, N3 151,84 € ^c	149,84 € (2,00 € ^a)
Epirubicin	PZN: 17867950 EPIRUBICIN Hikma 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 100 mg, 1 Stück, N1 300,84 €	285,10 € (2,00 € ^a ; 13,74 € ^b)
<p>a: Apothekenabschlag § 130a Abs. 1 SGB V b: Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1 SGB V c: Festbetrag (Stufe I)</p> <p>Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch.</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Alle Kostenangaben entstammen der Lauer-Taxe mit Datenstand vom 15.10.2024 (7). Die Kosten für patentgeschützte Arzneimittel berechnen sich wie folgt:

GKV-Kosten des Arzneimittels = Apothekenverkaufspreis – Apothekenabschlag (2,00 €) – Herstellerrabatt (7 % des Herstellerabgabepreises)

Gemäß § 130a Abs. 3b SGB V liegt bei patentfreien, wirkstoffgleichen Arzneimitteln der Herstellerrabatt bei 10 %, welcher durch eine entsprechende Preissenkung bis auf 0 % vermindert werden kann. Für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel kommt ein Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 6 % hinzu. Für festbetragsgebundene Arzneimittel findet § 130a Abs. 3 SGB V Anwendung.

Die detaillierte Darstellung der Kosten pro Packung kann der Lauer-Taxe bzw. der beigelegten Berechnung der Jahrestherapiekosten entnommen werden (7, 8). Es wurde bei der Auswahl der Packung und Packungsgrößen je Wirkstoff dem Wirtschaftlichkeitsprinzip und der Zweckmäßigkeit gefolgt. In Fällen, in welchen verschiedene Wirkstärken oder Packungsgrößen eines Wirkstoffes in Kombination infrage kommen, wurde die günstigste und zweckmäßigste Kombination aus den benötigten Wirkstärken eines Herstellers ausgewählt. Sofern ein Arzneimittel einem Festbetrag unterliegt, wurde dieser zur Berechnung der Jahrestherapiekosten herangezogen.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Zolbetuximab + CAPOX				
Zolbetuximab + Oxaliplatin + Capecitabin	Erstlinien- behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN18.2 positiv sind	<u>Zolbetuximab</u> Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit mono- klonalen Anti- körpern	1-mal je Zyklus	26,1 oder 17,4
		<u>Oxaliplatin</u> Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1-mal je Zyklus	8
		<u>Zolbetuximab + Oxaliplatin</u> Ambulante Betreuung; Dauer mehr als 4 Stunden: EBM-01511	1-mal je Zyklus	4 oder 8
		<u>Zolbetuximab</u> Ambulante Betreuung; Dauer mehr als 2 Stunden: EBM-01510	1-mal je Zyklus	22,1 oder 9,4
		<u>Zolbetuximab</u> Histologische oder zytologische Unter- suchung eines Materials unter Anwendung eines immunchemischen Sonderverfahrens: EBM-19320	1-mal vor Behandlungsstart	1
		<u>Zolbetuximab</u> Immunhisto- chemischer Nachweis des HER2-Rezeptors: EBM-19322	1-mal vor Behandlungsstart	1

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zolbetuximab + EOX				
Zolbetuximab + Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin	Erstlinien- behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN18.2 positiv sind	<u>Zolbetuximab</u> Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit mono- klonalen Anti- körpern	1-mal je Zyklus	26,1 oder 17,4
		<u>Epirubicin</u> Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1-mal je Zyklus	8
		<u>Oxaliplatin</u> Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1-mal je Zyklus	8
		<u>Zolbetuximab + Epirubicin + Oxaliplatin</u> Ambulante Betreuung; Dauer mehr als 4 Stunden: EBM-01511	1-mal je Zyklus	4 oder 8
		<u>Zolbetuximab</u> Ambulante Betreuung; Dauer mehr als 2 Stunden: EBM-01510	1-mal je Zyklus	22,1 oder 9,4
		<u>Zolbetuximab</u> Histologische oder zytologische Unter- suchung eines Materials unter Anwendung eines immunchemischen Sonderverfahrens: EBM-19320	1-mal vor Behandlungsstart	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zolbetuximab + Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin (Fortsetzung)	Erstlinien- behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN18.2 positiv sind	<u>Zolbetuximab</u> Immunhistochemi- scher Nachweis des HER2-Rezeptors: EBM-19322	1-mal vor Behandlungsstart	1
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Abkürzungen: CAPOX: Oxaliplatin + Capecitabin; CLDN18.2: Claudin18.2; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; EOX: Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin; GEJ: Gastroösophagealer Übergang; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Entsprechend der Fachinformation von Zolbetuximab bzw. der Studienprotokolle der Studien GLOW und FAST zu Zolbetuximab fallen für die nachfolgenden Wirkstoffe zusätzlich notwendige GKV-Kosten an (1-3, 9).

Ambulante Betreuung

Für die Ermittlung der jeweiligen Pauschale wurden die notwendigen Dauern für die Infusion/Nachbeobachtung berechnet und addiert. Die Dauer der Vorbehandlungen wurden dabei einbezogen (1-3, 9). Sofern mehrere Arzneimittel kombiniert am selben Tag gegeben wurden, erfolgte eine entsprechende Kombination der Pauschalen zur ambulanten Betreuung. Folgende Pauschalen wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) für ärztliche Leistungen in der aktuell gültigen Fassung (4. Quartal 2024 mit dem Stand vom 01.10.2024) entnommen (10):

- Pauschale zur ambulanten Betreuung mit einer Dauer von mehr als zwei Stunden (EBM-01510)
- Pauschale zur ambulanten Betreuung mit einer Dauer von mehr als vier Stunden (EBM-01511)

Immunhistochemischer Nachweis

Die Testung auf CLDN18.2-Positivität mittels eines validierten Tests soll vor Beginn der Behandlung erfolgen. Der Nachweis einer CLDN18.2-Positivität ist kein Bestandteil der aktuellen EBM-Version. Zur Darstellung der anfallenden Kosten wurde folgende Pauschale aus dem EBM für ärztliche Leistungen der aktuell gültigen Fassung (4. Quartal 2024, Stand vom 01.10.2024) entnommen (10): Histologische oder zytologische Untersuchung eines Materials unter Anwendung eines immunchemischen Sonderverfahrens (EBM-19320). Darüber hinaus fällt der immunhistochemische Nachweis des HER2-Rezeptors (EBM-19322) an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro^a
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern: Zolbetuximab	100,00 €
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung: Oxaliplatin, Epirubicin	100,00 €
<i>Zolbetuximab + CAPOX</i>	
<u>Ambulante Betreuung:</u>	
Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-01510): Zolbetuximab (nach zeitlich begrenzter Behandlung mit einer Chemotherapie)	52,87 €
Dauer mehr als 4 Stunden (EBM-01511): Zolbetuximab + Oxaliplatin	104,06 €
<u>Immunhistochemischer Nachweis:</u>	
Histologische oder zytologische Untersuchung eines Materials unter Anwendung eines immun-chemischen Sonderverfahrens (EBM-19320): Zolbetuximab	29,12 €
Immunhistochemischer Nachweis des HER2-Rezeptors (EBM-19322): Zolbetuximab	62,65 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro ^a
Zolbetuximab + EOX	
<u>Ambulante Betreuung:</u>	
Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-01510): Zolbetuximab (nach zeitlich begrenzter Behandlung mit einer Chemotherapie)	52,87 €
Dauer mehr als 4 Stunden (EBM-01511): Zolbetuximab + Epirubicin + Oxaliplatin	104,06 €
<u>Immunhistochemischer Nachweis:</u>	
Histologische oder zytologische Untersuchung eines Materials unter Anwendung eines immun-chemischen Sonderverfahrens (EBM-19320): Zolbetuximab	29,12 €
Immunhistochemischer Nachweis des HER2-Rezeptors (EBM-19322): Zolbetuximab	62,65 €
Abkürzungen: CAPOX: Oxaliplatin + Capecitabin; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; EOX: Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen und für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern fallen Zuschläge von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an (11).

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen entsprechen den Fachinformationen sowie den Studienprotokollen der Studien GLOW und FAST zu Zolbetuximab bei den Patienten im AWG (1-3).

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Zolbetuximab + CAPOX			
Zolbetuximab + Oxaliplatin + Capecitabin	Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2- negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN18.2 positiv sind	<u>Zolbetuximab</u> Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	2.610 € oder 1.740 €
		<u>Oxaliplatin</u> Zuschlag für die Herstellung einer zyto- statikahaltigen parenteralen Zubereitung	800 €
		<u>Zolbetuximab + Oxaliplatin</u> Ambulante Betreuung; Dauer mehr als 4 Stunden: EBM-01511	416,24 € oder 832,48 €
		<u>Zolbetuximab</u> Ambulante Betreuung; Dauer mehr als 2 Stunden: EBM-01510	1.168,43 € oder 496,98 €
		<u>Zolbetuximab</u> Histologische oder zytologische Unter- suchung eines Materials unter Anwendung eines immunchemischen Sonderverfahrens: EBM-19320	29,12 €
		<u>Zolbetuximab</u> Immunhistochemischer Nachweis des HER2- Rezeptors: EBM-19322	62,65 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zolbetuximab + EOX			
Zolbetuximab + Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin	Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2- negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN18.2 positiv sind	<u>Zolbetuximab</u> Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	2.610 € oder 1.740 €
		<u>Epirubicin</u> Zuschlag für die Herstellung einer zyto- statikahaltigen parenteralen Zubereitung	800 €
		<u>Oxaliplatin</u> Zuschlag für die Herstellung einer zyto- statikahaltigen parenteralen Zubereitung	800 €
		<u>Zolbetuximab + Epirubicin + Oxaliplatin</u> Ambulante Betreuung; Dauer mehr als 4 Stunden: EBM-01511	416,24 € oder 832,48 €
		<u>Zolbetuximab</u> Ambulante Betreuung; Dauer mehr als 2 Stunden: EBM-01510	1.168,43 € oder 496,98 €
		<u>Zolbetuximab</u> Histologische oder zytologische Unter- suchung eines Materials unter Anwendung eines immunchemischen Sonderverfahrens: EBM-19320	29,12 €
		<u>Zolbetuximab</u> Immunhistochemischer Nachweis des HER2- Rezeptors: EBM-19322	62,65 €
Abkürzungen: CAPOX: Oxaliplatin + Capecitabin; CLDN18.2: Claudin18.2; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; EOX: Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin; GEJ: Gastroösophagealer Übergang; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Zolbetuximab + CAPOX					
Zolbetuximab	Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN18.2 positiv sind	132.754,57 € ^a oder 135.249,96 € ^b	1.421,23 € ^a oder 1.676,44 € ^b	2.540,00 € ^a oder 3.410,00 € ^b	142.780,87 € ^a oder 146.401,46 € ^b
+ Oxaliplatin		3.816,56 €			
+ Capecitabin		2.248,51 €			
Summe		138.819,64 € ^a oder 141.315,03 € ^b			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zolbetuximab + EOX					
Zolbetuximab	Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN18.2 positiv sind	132.754,57 € ^a oder 135.249,96 € ^b	1.421,23 € ^a oder 1.676,44 € ^b	3.340,00€ ^a oder 4.210,00 € ^b	144.598,28€ ^a oder 148.218,88 € ^b
+ Epirubicin		2.280,80 €			
+ Oxaliplatin		3.816,56 €			
+ Capecitabin		985,12 €			
Summe		139.837,05 € ^a oder 142.332,44 € ^b			
<p>Die Kostenberechnungen basieren jeweils auf ungerundeten Werten. a: 600 mg/m² alle drei Wochen b: 400 mg/m² alle zwei Wochen Quelle: (8)</p> <p>Abkürzungen: CAPOX: Oxaliplatin + Capecitabin; CLDN18.2: Claudin18.2; EOX: Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin; GEJ: Gastroösophagealer Übergang; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2.</p>					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für die Zielpopulation von Zolbetuximab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platinhaltiger Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ angezeigt, deren Tumore CLDN18.2 positiv sind, wird von einer Spanne in Höhe von 2.588 bis 3.264 Patienten, die in der GKV versichert sind, ausgegangen.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist für die Erstzulassung von Zolbetuximab nicht valide abschätzbar, welcher Anteil der in Frage kommenden Patienten tatsächlich eine Behandlung mit Zolbetuximab erhalten wird. Auch wenn der Bedarf an spezifischen und zielgerichteten Therapien im vorliegenden AWG hoch ist, werden nicht alle Patienten Zolbetuximab erhalten. Insbesondere die nachfolgenden Determinanten erlauben keine verlässliche Aussage zum Versorgungsanteil von Zolbetuximab:

- Empfehlungen in die Versorgungspraxis;
 - Therapieentscheidungen auf Basis individueller Patientenfaktoren lassen einen Versorgungsanteil nicht sicher schätzen.
- Patientenpräferenzen;
- weitere mögliche Neuzulassungen.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Unter Berücksichtigung der zuvor beschriebenen Faktoren, ist davon auszugehen, dass der Marktanteil von Zolbetuximab unter dem möglichen Anteil auf Basis der evaluierten Größe der Zielpopulation liegen wird. Da insgesamt ein konkreter Versorgungsanteil basierend auf der sich stetig verändernden Versorgungslandschaft nicht valide geschätzt werden kann, verzichtet Astellas auf eine nachfolgende Darstellung des Marktanteils sowie der Versorgungsanteile.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Quellen für die Angabe zur Behandlung, Dosierung, Verbrauch, zusätzlich notwendigen und sonstigen GKV-Leistungen der im Abschnitt 3.3 beschriebenen Arzneimittel bilden die Fachinformationen, Angaben zu den durchschnittlichen Körpermaßen eines Erwachsenen (Mikrozensus 2021; Stand: 27.03.2023) sowie die Studien GLOW und FAST. Die Berechnung der Kosten für Zolbetuximab, als auch aller intravenös applizierten Chemotherapien der zVT ist vom Körpergewicht oder der Körperoberfläche abhängig. Hierzu wurden die Maße eines durchschnittlichen Patienten vom statistischen Bundesamt herangezogen und die Körperfläche anhand der Formel von Dubois & Dubois berechnet.

Als Grundlage der Berechnung der Jahrestherapiekosten, die für GKV entstehen, sowie der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden der Apothekenverkaufspreis sowie die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der WEBAPO[®]LAUER-Steuer vom 15.10.2024 entnommen.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden dem EBM für ärztliche Leistungen in der aktuell gültigen Fassung (4. Quartal 2024 mit dem Stand vom 01.10.2024) entnommen.

Hinsichtlich der Beschreibung der Versorgungsanteile wurden Informationen aus Leitlinien und Fachinformationen gewonnen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Astellas Pharma Global Development Inc. (APGD). Clinical Study Report: A Randomized Phase II Multicenter, Open-label Study Evaluating the Efficacy and Safety of IMAB362 in Combination with the EOX (Epirubicin, Oxaliplatin, Capecitabine) Regimen as First-line Treatment of Patients with CLDN18.2-positive Advanced Adenocarcinomas of the Stomach, the Esophagus or the Gastroesophageal Junction (FAST). Stand: 23.08.2019. 2019.

2. Astellas Pharma Global Development Inc. (APGD). Clinical Study Protocol: A Phase 3, Global, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Efficacy Study of Zolbetuximab (IMAB362) Plus CAPOX Compared with Placebo Plus CAPOX as First-line Treatment of Subjects with Claudin (CLDN) 18.2-Positive, HER2-Negative, Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma ISN/Protocol 8951-CL-0302 - Version 6.1. Stand: 04.10.2023. 2023.
3. Astellas Pharma Europe B.V. Vyloy™ 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 09.2024. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 02.10.2024]. 2024.
4. Hexal AG. Capecitabin HEXAL® Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 02.2021. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Zugriff: 22.10.2024]. 2021.
5. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. Ergebnisse auf Grundlage des Mikrozensus 2021 [online]. Stand: 27.03.2023. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#104708> [Zugriff: 22.10.2024]. 2023.
6. Du Bois, D., Du Bois, E. F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition 1989; 5(5): 303-11; discussion 312-3.
7. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu Oxaliplatin, Capecitabin, Epirubicin [online]. Stand: 15.10.2024. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Zugriff: 22.10.2024]. 2024.
8. Astellas Pharma GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten. Stand: 15.10.2024. 2024.
9. Hong, J. Y., An, J. Y., Lee, J., Park, S. H., Park, J. O. et al. Claudin 18.2 expression in various tumor types and its role as a potential target in advanced gastric cancer. Translational Cancer Research 2020; 9(5): 3367-3374.
10. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 4. Quartal 2024 [online]. Stand: 01.10.2024. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_4._Quartal_2024.pdf [Zugriff: 22.10.2024]. 2024.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) – Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, PD-L1- Expression ≥ 1 , HER2-, Erstlinie, Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Chemotherapie) [online]. Stand: 20.06.2024. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10583/2024-06-20-AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-1024_TrG.pdf [Zugriff: 24.06.2024]. 2024.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Dosierung und Art der Anwendung

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.

Patientenauswahl

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

Dosierung

Vor der Anwendung

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

Vor jeder Zolbetuximab-Infusion sollte den Patienten eine Prämedikation mit einer Kombination aus Antiemetika (z. B. NK-1-Rezeptorantagonisten und 5-HT₃-Rezeptorantagonisten sowie andere Arzneimittel, soweit indiziert) verabreicht werden.

Eine Prämedikation mit einer Kombination aus Antiemetika ist für das Management von Übelkeit und Erbrechen wichtig, um einer vorzeitigen Beendigung der Behandlung mit Zolbetuximab vorzubeugen (siehe Abschnitt 4.4 in der Fachinformation). Eine Prämedikation mit systemischen Kortikosteroiden entsprechend nationalen Behandlungsrichtlinien kann ebenfalls in Betracht gezogen werden, insbesondere vor der ersten Zolbetuximab-Infusion.

Empfohlene Dosis

Die empfohlene Dosis sollte für die Initialdosis und alle Erhaltungsdosen von Zolbetuximab auf Grundlage der Körperoberfläche berechnet werden, wie in Tabelle 3-20 dargestellt.

Tabelle 3-20: Empfohlene Dosis von Zolbetuximab auf Grundlage der Körperoberfläche

Einzelne Initialdosis	Erhaltungsdosen	Dauer der Behandlung
In Zyklus 1, Tag 1 ^a , 800 mg/m ² intravenös Zolbetuximab ist in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platinhaltiger Chemotherapie zu verabreichen (siehe Abschnitt 5.1 in der Fachinformation). ^b	Beginn 3 Wochen nach der einzelnen Initialdosis, 600 mg/m ² intravenös alle 3 Wochen oder Beginn 2 Wochen nach der einzelnen Initialdosis, 400 mg/m ² intravenös alle 2 Wochen Zolbetuximab ist in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platinhaltiger Chemotherapie zu verabreichen (siehe Abschnitt 5.1 in der Fachinformation). ^b	Bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität.
a: Die Dauer eines Verabreichungszyklus von Zolbetuximab wird basierend auf der jeweils zugrundeliegenden Chemotherapie bestimmt (siehe Abschnitt 5.1 in der Fachinformation).		
b: Die Dosierungsinformationen für die Chemotherapie sind den Fachinformationen der Fluoropyrimidin- oder Platinhaltigen Chemotherapie zu entnehmen.		

Dosisanpassungen

Für Zolbetuximab wird keine Dosisreduktion empfohlen. Das Management etwaiger Nebenwirkungen von Zolbetuximab erfolgt durch Verringerung der Infusionsrate, Therapieunterbrechung und/oder Beendigung der Therapie gemäß Tabelle 3-21.

Tabelle 3-21: Dosisanpassungen für Zolbetuximab

Nebenwirkung	Schweregrad ^a	Dosisanpassung
Überempfindlichkeitsreaktionen	Anaphylaktische Reaktion, Verdacht auf Anaphylaxie, Grad 3 oder 4	Infusion sofort abbrechen und Behandlung dauerhaft beenden.
	Grad 2	Infusion bis Besserung zu Grad ≤ 1 unterbrechen und dann verbleibende Infusion bei verringerter Infusionsrate ^b fortsetzen. Bei der nächsten Infusion vorab Antihistaminika verabreichen und Behandlung gemäß der Infusionsraten in Tabelle 3-22 fortsetzen.

Nebenwirkung	Schweregrad ^a	Dosisanpassung
Infusionsbedingte Reaktion	Grad 3 oder 4	Infusion sofort abbrechen und Behandlung dauerhaft beenden.
	Grad 2	Infusion bis Besserung zu Grad ≤ 1 unterbrechen und dann verbleibende Infusion bei verringerter Infusionsrate ^b fortsetzen. Bei der nächsten Infusion vorab Antihistaminika verabreichen und Behandlung gemäß der Infusionsraten Tabelle 3-22 fortsetzen.
Übelkeit	Grad 2 oder 3	Infusion bis Besserung zu Grad ≤ 1 unterbrechen und dann verbleibende Infusion bei verringerter Infusionsrate ^b fortsetzen. Bei der nächsten Infusion gemäß der Infusionsraten in Tabelle 3-22 verabreichen.
Erbrechen	Grad 4	Dauerhaft absetzen.
	Grad 2 oder 3	Infusion bis Besserung zu Grad ≤ 1 unterbrechen und dann verbleibende Infusion bei verringerter Infusionsrate ^b fortsetzen. Bei der nächsten Infusion gemäß der Infusionsraten in Tabelle 3-22 verabreichen.
<p>a: Die Toxizität wurde gemäß <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.03</i> (Allgemeine Terminologie-Kriterien für unerwünschte Ereignisse des nationalen Krebsinstituts der USA, Version 4.03, NCI-CTCAE v4.03) eingestuft, wobei Grad 1 leicht, Grad 2 moderat, Grad 3 schwer und Grad 4 lebensbedrohlich bedeutet.</p> <p>b: Die verringerte Infusionsrate sollte nach klinischem Ermessen des Arztes basierend auf Patientenverträglichkeit, Schweregrad der Toxizität und der zuvor vertragenen Infusionsrate bestimmt werden (siehe Abschnitt 4.4 in der Fachinformation für Empfehlungen zur Patientenüberwachung).</p> <p>Abkürzungen: NCI-CTCAE: <i>National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; USA: <i>United States of America</i>.</p>		

Spezielle Patientengruppen

Ältere Menschen

Bei Patienten ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 in der Fachinformation). Für mit Zolbetuximab behandelte Patienten ab 75 Jahren liegt nur eine begrenzte Datenlage vor.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter (Kreatinin-clearance [KrCL] ≥ 60 bis < 90 ml/min) oder moderater (KrCL ≥ 30 bis < 60 ml/min) Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es wurde keine Dosisempfehlung für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (KrCL ≥ 15 bis < 30 ml/min) festgelegt (siehe Abschnitt 5.2 in der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin [T-BIL] \leq obere Normgrenze [*upper limit of normal*, ULN] und Aspartataminotransferase [AST] $>$ ULN, oder T-BIL $>$ 1 bis 1,5 x ULN und AST beliebig) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es wurde keine Dosisempfehlung für Patienten mit moderater (T-BIL $>$ 1,5 bis 3 x ULN und AST beliebig) oder schwerer (T-BIL $>$ 3 bis 10 x ULN und AST beliebig) Leberfunktionsstörung festgelegt (siehe Abschnitt 5.2 in der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Zolbetuximab bei Kindern und Jugendlichen zur Behandlung von Adenokarzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs.

Art der Anwendung

Zolbetuximab ist zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Die empfohlene Dosis wird über einen Zeitraum von mindestens zwei Stunden als intravenöse Infusion verabreicht. Das Arzneimittel 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.

Um das Auftreten potenzieller Nebenwirkungen zu minimieren, wird empfohlen, jede Infusion für 30–60 Minuten bei einer langsameren Rate zu beginnen und diese dann je nach Verträglichkeit im Verlauf der Infusion schrittweise zu erhöhen (siehe Tabelle 3-22).

Wenn die Infusionsdauer die empfohlene Aufbewahrungszeit bei Raumtemperatur (≤ 25 °C für sechs Stunden nach Beendigung der Vorbereitung der Infusionslösung) überschreitet, muss der Infusionsbeutel entsorgt und ein neuer Infusionsbeutel vorbereitet werden, um die Infusion fortzusetzen (siehe Abschnitt 6.3 in der Fachinformation für die empfohlenen Aufbewahrungszeiten).

Tabelle 3-22: Empfohlene Infusionsraten für die einzelnen Zolbetuximab-Infusionen

Zolbetuximab-Dosis		Infusions-Rate	
		Erste 30–60 Minuten	Verbleibende Infusionszeit ^b
Einzelne Initialdosis (Zyklus 1, Tag 1) ^a	800 mg/m ²	75 mg/m ² /h	150–300 mg/m ² /h
Erhaltungsdosen	600 mg/m ² alle 3 Wochen	75 mg/m ² /h	150–300 mg/m ² /h
	oder 400 mg/m ² alle 2 Wochen	oder 50 mg/m ² /h	oder 100–200 mg/m ² /h

a: Die Dauer eines Verabreichungszyklus von Zolbetuximab wird basierend auf der jeweils zugrundeliegenden Chemotherapie bestimmt (siehe Abschnitt 5.1 in der Fachinformation).

b: Wenn nach 30–60 Minuten keine Nebenwirkungen auftreten, kann die Infusionsrate je nach Verträglichkeit erhöht werden.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 in der Fachinformation.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 in der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen und Arzneimittelüberempfindlichkeit, sind bei Patienten während klinischer Studien mit Zolbetuximab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-haltiger Chemotherapie aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8 in der Fachinformation).

Die Patienten sollten während und nach einer Infusion mit Zolbetuximab (für mindestens zwei Stunden oder länger, wenn klinisch indiziert) auf Überempfindlichkeitsreaktionen mit Symptomen und Anzeichen überwacht werden, die stark auf eine Anaphylaxie hinweisen (Urtikaria, wiederholter Husten, pfeifendes Atemgeräusch und Engegefühl im Hals/Veränderung der Stimme).

Überempfindlichkeitsreaktionen sollten gemäß den in Tabelle 3-21 empfohlenen Dosisanpassungen behandelt werden.

Infusionsbedingte Reaktionen

Bei klinischen Studien mit Zolbetuximab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-haltiger Chemotherapie traten infusionsbedingte Reaktionen (*Infusion-related reactions*, IRRs) auf (siehe Abschnitt 4.8 in der Fachinformation).

Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome infusionsbedingter Reaktionen überwacht werden, einschließlich Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerz, Hypersalivation, Fieber, Brustkorbbeschwerden, Schüttelfrost, Rückenschmerzen, Husten und Hypertonie. Diese Anzeichen und Symptome lassen sich üblicherweise durch eine Unterbrechung der Infusion beheben.

Infusionsbedingte Reaktionen sollten gemäß den in Tabelle 3-21 empfohlenen Dosisanpassungen behandelt werden.

Übelkeit und Erbrechen

Bei klinischen Studien waren Übelkeit und Erbrechen die am häufigsten beobachteten gastrointestinalen Nebenwirkungen von Zolbetuximab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-haltiger Chemotherapie (siehe Abschnitt 4.8 in der Fachinformation).

Um Übelkeit und Erbrechen vorzubeugen, wird vor jeder Infusion von Zolbetuximab eine Prämedikation mit einer Kombination aus Antiemetika empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 in der Fachinformation).

Während und nach der Infusion sollten die Patienten überwacht und je nach klinischer Indikation entsprechend des Behandlungsstandards versorgt werden, einschließlich der Verabreichung von Antiemetika oder Flüssigkeitszufuhr.

Übelkeit und Erbrechen sollten gemäß den in Tabelle 3-21 empfohlenen Dosisanpassungen behandelt werden.

Maßnahmen zur Risikominderung vor Beginn der Behandlung mit Zolbetuximab

Vor der Behandlung mit Zolbetuximab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-haltiger Chemotherapie sollten verordnende Ärzte das Risiko gastrointestinaler Toxizitäten des einzelnen Patienten beurteilen. Es ist wichtig, Übelkeit und Erbrechen proaktiv zu kontrollieren, um das potenzielle Risiko einer verringerten Exposition gegenüber Zolbetuximab und/oder einer Chemotherapie zu reduzieren.

Um Übelkeit und Erbrechen vorzubeugen, wird vor jeder Infusion von Zolbetuximab eine Prämedikation mit einer Kombination aus Antiemetika empfohlen. Während der Infusion ist es wichtig, die Patienten engmaschig zu überwachen und die gastrointestinale Toxizität durch Unterbrechung der Infusion und/oder Verringerung der Infusionsrate zu kontrollieren, um das Risiko schwerer Nebenwirkungen oder einer frühzeitigen Beendigung der Behandlung zu minimieren. Während und nach der Infusion sollten die Patienten überwacht und sofern klinisch angezeigt entsprechend den Behandlungsstandards versorgt werden, einschließlich der Verabreichung von Antiemetika oder Flüssigkeitssubstitution.

Aus klinischen Studien ausgeschlossene Patienten

Patienten mit Syndrom einer vollständigen oder partiellen Obstruktion des Magenausgangs, einem positiven Test auf eine Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder einer bekannten aktiven Hepatitis B- oder Hepatitis C-Infektion, einer schwerwiegenden kardiovaskulären Erkrankung (z. B. kongestivem Herzversagen gemäß New York Heart Association Klasse III oder IV, Vorgeschichte schwerwiegender ventrikulärer Arrhythmien, QTc-Intervall > 450 ms bei Männern; > 470 ms bei Frauen) oder einer Vorgeschichte von Metastasen im zentralen Nervensystem wurden aus den klinischen Studien ausgeschlossen.

Informationen zu sonstigen Bestandteilen

Dieses Arzneimittel enthält 1,05 mg Polysorbat 80 in jeder 100 mg-Durchstechflasche. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

Dieses Arzneimittel enthält kein Natrium, jedoch wird für die Verdünnung von Zolbetuximab vor der Verabreichung Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Infusionslösung verwendet. Dies sollte im Zusammenhang mit der täglichen Natriumaufnahme des Patienten berücksichtigt werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen Studien zu pharmakokinetischen Arzneimittelwechselwirkungen mit Zolbetuximab durchgeführt. Da Zolbetuximab durch Katabolismus aus dem Blutkreislauf eliminiert wird, werden keine metabolischen Arzneimittelwechselwirkungen erwartet.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Als Vorsichtsmaßnahme sollte Frauen im gebärfähigen Alter geraten werden, eine wirksame Verhütungsmethode anzuwenden, um eine Schwangerschaft während der Behandlung zu verhindern.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Zolbetuximab bei schwangeren Frauen vor. In einer Reproduktions- und Entwicklungsstudie an Tieren wurden bei intravenöser Verabreichung von Zolbetuximab an trächtigen Mäusen während der Organogenese keine Nebenwirkungen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3 in der Fachinformation). Zolbetuximab sollte schwangeren Patientinnen nur verabreicht werden, wenn der Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt.

Stillzeit

Es gibt keine Daten über das Vorhandensein von Zolbetuximab in der Muttermilch, die Auswirkungen von Zolbetuximab auf das gestillte Kind oder die Auswirkungen von Zolbetuximab auf die Milchproduktion. Da Antikörper bekanntermaßen in die Muttermilch übergehen können und wegen des Potenzials schwerwiegender Nebenwirkungen bei einem gestillten Kind, wird das Stillen während der Behandlung mit Zolbetuximab nicht empfohlen.

Fertilität

Es wurden keine Studien zur Bewertung der Wirkung von Zolbetuximab auf die Fertilität durchgeführt. Daher ist die Wirkung von Zolbetuximab auf die männliche oder weibliche Fertilität nicht bekannt.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen mit Zolbetuximab waren Übelkeit (77,2 %), Erbrechen (66,9 %), verminderter Appetit (42 %), Neutropenie (30,7 %), erniedrigte Neutrophilenzahl (28,4 %), erniedrigtes Gewicht (21,9 %), Fieber (17,4 %), Hypoalbuminämie (17,1 %), periphere Ödeme (13,9 %), Hypertonie (9 %), Dyspepsie (7,8 %), Schüttelfrost (5,2 %), Hypersalivation (3,8 %), infusionsbedingte Reaktion (3,2 %) und Arzneimittelüberempfindlichkeit (1,6 %).

Bei 45 % der mit Zolbetuximab behandelten Patienten traten schwerwiegende Nebenwirkungen auf. Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Erbrechen (6,8 %), Übelkeit (4,9 %) und verminderter Appetit (1,9 %).

Zwanzig Prozent der Patienten haben die Einnahme von Zolbetuximab aufgrund von Nebenwirkungen dauerhaft beendet; die häufigsten Nebenwirkungen, die zum Absetzen der Dosis führten, waren Erbrechen (3,8 %) und Übelkeit (3,3 %).

Nebenwirkungen, die zu einer Dosisunterbrechung von Zolbetuximab führten, traten bei 60,9 % der Patienten auf; die häufigsten Nebenwirkungen, die zu einer Dosisunterbrechung führten, waren Erbrechen (26,6 %), Übelkeit (25,5 %), Neutropenie (9,8 %), erniedrigte Neutrophilenzahl (5,9 %), Hypertonie (3,2 %), Schüttelfrost (2,2 %), infusionsbedingte Reaktion (1,6 %), verminderter Appetit (1,6 %) und Dyspepsie (1,1 %).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen basiert auf zwei Phase-2-Studien und zwei Phase-3-Studien mit 631 Patienten, denen mindestens eine Dosis Zolbetuximab mit 800 mg/m² als Initialdosis gefolgt von Erhaltungsdosen mit 600 mg/m² alle drei Wochen in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-haltiger Chemotherapie verabreicht wurden. Die Patienten waren für eine mediane Dauer von 174 Tagen gegenüber Zolbetuximab exponiert (Wertebereich: 1 bis 1.791 Tage).

In diesem Abschnitt sind die während klinischer Studien beobachteten Nebenwirkungen nach Häufigkeitskategorie aufgelistet. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 3-23: Nebenwirkungen

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeitskategorie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie	Sehr häufig
	erniedrigte Neutrophilenzahl	
Erkrankungen des Immunsystems	Arzneimittelüberempfindlichkeit	Häufig
	anaphylaktische Reaktion	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoalbuminämie	Sehr häufig
	verminderter Appetit	
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen	Sehr häufig
	Übelkeit	
	Dyspepsie	Häufig
	Hypersalivation	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	Sehr häufig
	periphere Ödeme	
	Schüttelfrost	Häufig
Untersuchungen	erniedrigtes Gewicht	Sehr häufig
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	infusionsbedingte Reaktion	Häufig

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Überempfindlichkeitsreaktionen

In der zusammengeführten Sicherheitsanalyse traten anaphylaktische Reaktionen aller Grade und Arzneimittelüberempfindlichkeit bei Zolbetuximab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-haltiger Chemotherapie mit einer Häufigkeit von 0,5 % bzw. 1,6 % auf.

Schwere (Grad 3) anaphylaktische Reaktionen und Arzneimittelüberempfindlichkeit traten bei Zolbetuximab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-haltiger Chemotherapie mit einer Häufigkeit von 0,5 % bzw. 0,2 % auf.

Anaphylaktische Reaktionen führten bei 0,3 % der Patienten zu einem dauerhaften Absetzen von Zolbetuximab. Bei 0,3 % der Patienten kam es zu einer Dosisunterbrechung von Zolbetuximab aufgrund von Arzneimittelüberempfindlichkeit.

Die Infusionsrate wurde bei Zolbetuximab oder Fluoropyrimidin- und Platin-haltiger Chemotherapie bei 0,2 % der Patienten aufgrund einer Arzneimittelüberempfindlichkeit verringert.

Infusionsbedingte Reaktion

Bei der zusammengeführten Sicherheitsanalyse traten IRR aller Grade bei Zolbetuximab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-haltiger Chemotherapie mit einer Häufigkeit von 3,2 % auf.

Schwere (Grad 3) IRR traten bei Zolbetuximab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-haltiger Chemotherapie bei 0,5 % der Patienten auf.

Eine IRR führte bei 0,5 % der Patienten zu einem dauerhaften Absetzen von Zolbetuximab und bei 1,6 % der Patienten zu einer Dosisunterbrechung. Die Infusionsrate wurde bei Zolbetuximab oder Fluoropyrimidin- und Platin-haltiger Chemotherapie bei 0,3 % der Patienten aufgrund einer IRR verringert.

Übelkeit und Erbrechen

Bei der zusammengeführten Sicherheitsanalyse traten Übelkeit und Erbrechen aller Grade bei Zolbetuximab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-haltiger Chemotherapie mit einer Häufigkeit von 77,2 % bzw. 66,9 % auf. Übelkeit und Erbrechen traten während des ersten Behandlungszyklus häufiger auf, doch die Inzidenz ging in späteren Behandlungszyklen zurück. Die mediane Zeit bis zum Eintreten von Übelkeit und Erbrechen betrug bei Zolbetuximab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-haltiger Chemotherapie jeweils 1 Tag. Die mediane Dauer von Übelkeit und Erbrechen betrug bei Zolbetuximab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-haltiger Chemotherapie 3 Tage bzw. 1 Tag.

Schwere (Grad 3) Fälle von Übelkeit und Erbrechen traten bei Zolbetuximab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-haltiger Chemotherapie mit einer Häufigkeit von 11,6 % bzw. 13,6 % auf.

Übelkeit führte bei 3,3 % der Patienten zu einem dauerhaften Absetzen von Zolbetuximab und bei 25,5 % der Patienten zu einer Dosisunterbrechung. Erbrechen führte bei 3,8 % der Patienten zu einem dauerhaften Absetzen von Zolbetuximab und bei 26,6 % der Patienten zu einer Dosisunterbrechung. Die Infusionsrate wurde bei Zolbetuximab oder Fluoropyrimidin- und Platin-haltiger Chemotherapie bei 9,7 % der Patienten aufgrund von Übelkeit und bei 7,8 % der Patienten aufgrund von Erbrechen verringert.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: <https://www.bfarm.de/> anzuzeigen.

Überdosierung

Im Falle einer Überdosis sollte der Patient sorgfältig auf mögliche Nebenwirkungen überwacht werden und bei Bedarf sollte eine unterstützende Behandlung eingeleitet werden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

A. Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs und Hersteller, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Patheon Biologics LLC
4766 LaGuardia Drive,
Saint Louis, Missouri (MO) 63134-3116
USA

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Astellas Ireland Co. Limited
Killorglin Co. Kerry
V93 FC86
Ireland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 in der Fachinformation).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten *Risk-Management-Plan* (RMP) beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben wurden dem EU RMP entnommen (1).

Tabelle 3-24: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	
Bedeutende identifizierte Risiken	Keine
Bedeutende potenzielle Risiken	Keine
Fehlende Informationen	Keine

Tabelle 3-25: Pharmakovigilanzpläne – Laufende und geplante Studien im Pharmakovigilanz-Entwicklungsplan

Studie Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Termin der Einreichung
Kategorie 1 – Auferlegte vorgeschriebene zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche Bedingungen der Zulassung sind				
Nicht zutreffend				
Kategorie 2 – Auferlegte vorgeschriebene zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche spezifischen Verpflichtungen (<i>Specific Obligations</i>) im Zusammenhang mit einer Zulassung unter besonderen Bedingungen oder einer Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen unterliegen				
Nicht zutreffend				
Kategorie 3 – Erforderliche zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten				
Nicht zutreffend				

Tabelle 3-26: Zusammenfassende Darstellung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Keine	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Informationen bezüglich den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der deutschen Fachinformation und Produktinformation von Zolbetuximab (VYLOY™) (2, 3) sowie dem EU RMP (1) entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. The Astellas Group. EUROPEAN UNION RISK MANAGEMENT PLAN. Version 0.3. Stand: 2024. 2024.

2. Astellas Pharma Europe B.V. Vyloy™ 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 09.2024. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 02.10.2024]. 2024.

3. Astellas Pharma Europe B.V. EPAR Produktinformation. Vyloy 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. Stand: 23.09.2024. URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/vyloy-epar-product-information_de.pdf [Zugriff: 09.10.2024]. 2024.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-27 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-27 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-27: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Leistungen, die <u>nicht</u> im EBM-Katalog abgebildet sind			
1	Testung	Seite 1, Abschnitt 4.2 „Geeignete Patienten sollten einen CLDN18.2-positiven Tumorstatus aufweisen, definiert als Anteil von $\geq 75\%$ der Tumorzellen mit moderater bis starker membranöser CLDN18-immunohistochemischer Färbung, der durch ein 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.“	ja
Leistungen, die im EBM-Katalog abgebildet sind			
2	Therapie und Überwachung	Seite 1, Abschnitt 4.2 „Die Behandlung sollte von einem Arzt verschrieben, eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien hat.“	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
3	Behandlung	Seite 1, Abschnitt 4.2 „Es sollten Ressourcen für die Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen und/oder anaphylaktischen Reaktionen zur Verfügung stehen.“	ja
4	Prämedikation	Seite 1, Abschnitt 4.2 „Vor jeder Zolbetuximab-Infusion sollte den Patienten eine Prämedikation mit einer Kombination aus Antiemetika (z. B. NK-1-Rezeptorantagonisten und 5-HT ₃ -Rezeptorantagonisten sowie andere Arzneimittel, soweit indiziert) verabreicht werden.“	ja
5	Prämedikation	Seite 1, Abschnitt 4.2 „Eine Prämedikation mit systemischen Kortikosteroiden entsprechend nationalen Behandlungsrichtlinien kann ebenfalls in Betracht gezogen werden, insbesondere vor der ersten Zolbetuximab-Infusion.“	ja
6	Überwachung	Seite 2, Abschnitt 4.4 „Die Patienten sollten während und nach einer Infusion mit Zolbetuximab (für mindestens 2 Stunden oder länger, wenn klinisch indiziert) auf Überempfindlichkeitsreaktionen mit Symptomen und Anzeichen überwacht werden, die stark auf eine Anaphylaxie hinweisen (Urtikaria, wiederholter Husten, pfeifendes Atemgeräusch und Engegefühl im Hals/Veränderung der Stimme).“	ja
7	Behandlung	Seite 2, Abschnitt 4.4 „Überempfindlichkeitsreaktionen sollten gemäß den in Tabelle 2 empfohlenen Dosisanpassungen behandelt werden.“	ja
8	Überwachung	Seite 2, Abschnitt 4.4 „Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome infusionsbedingter Reaktionen überwacht werden, einschließlich Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerz, Hypersalivation, Fieber, Brustkorbbeschwerden, Schüttelfrost, Rückenschmerzen, Husten und Hypertonie. Diese Anzeichen und Symptome lassen sich üblicherweise durch eine Unterbrechung der Infusion beheben.“	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
9	Überwachung	Seite 2, Abschnitt 4.4 „Während und nach der Infusion sollten die Patienten überwacht und je nach klinischer Indikation entsprechend des Behandlungsstandards versorgt werden, einschließlich der Verabreichung von Antiemetika oder Flüssigkeitszufuhr.“	ja
10	Überwachung	Seite 2, Abschnitt 4.4 „Vor der Behandlung mit Zolbetuximab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platinhaltiger Chemotherapie sollten verordnende Ärzte das Risiko gastrointestinaler Toxizitäten des einzelnen Patienten beurteilen.“	ja
11	Kontrolle	Seiten 2 und 3, Abschnitt 4.4 „Es ist wichtig, Übelkeit und Erbrechen proaktiv zu kontrollieren, um das potenzielle Risiko einer verringerten Exposition gegenüber Zolbetuximab und/oder einer Chemotherapie zu reduzieren.“	ja
12	Kontrolle	Seite 3, Abschnitt 4.4 „Während der Infusion ist es wichtig, die Patienten engmaschig zu überwachen und die gastrointestinale Toxizität durch Unterbrechung der Infusion und/oder Verringerung der Infusionsrate zu kontrollieren, um das Risiko schwerer Nebenwirkungen oder einer frühzeitigen Beendigung der Behandlung zu minimieren. Während und nach der Infusion sollten die Patienten überwacht und sofern klinisch angezeigt entsprechend den Behandlungsstandards versorgt werden, einschließlich der Verabreichung von Antiemetika oder Flüssigkeitssubstitution.“	ja
13	Information	Seite 3, Abschnitt 4.6 „Als Vorsichtsmaßnahme sollte Frauen im gebärfähigen Alter geraten werden, eine wirksame Verhütungsmethode anzuwenden, um eine Schwangerschaft während der Behandlung zu verhindern.“	ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Zur Ermittlung aller ärztlicher Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind, wurde die Fachinformation von Zolbetuximab (VYLOY™) mit dem Stand vom September 2024 herangezogen (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-27, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-27 bei.

Für die Patienten im vorliegenden AWG sollte der Nachweis eines CLDN18.2-positiven Tumorstatus (Cut-off $\geq 75\%$) gemäß den Angaben in der Fachinformation vor der Behandlung mit Zolbetuximab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-haltiger Chemotherapie durchgeführt werden (1). Die Testung auf CLDN18.2 soll gemäß der Onkopedia-Leitlinie zukünftig zur Standarddiagnostik gehören (2). Zum aktuellen Zeitpunkt ist diese Leistung noch nicht im EBM-Katalog gelistet, sodass die Notwendigkeit der Aufnahme besteht.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Für die Bezeichnung ärztlicher Leistungen des zu bewertenden Arzneimittels Zolbetuximab wurde die EBM-Version 4. Quartal 2024 mit dem Stand vom 01.10.2024 herangezogen (3).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Für die Patienten im vorliegenden AWG ist der Nachweis der CLDN18.2-Positivität (Cut-off $\geq 75\%$) in der Fachinformation eine wichtige Voraussetzung für die Behandlung mit Zolbetuximab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-haltiger Chemotherapie (1). Neben dem aktuellen Nachweis des Biomarkerstatus von HER2, PD-L1 und Mismatch-Repair-Enzymen (bzw. Microsatelliteninstabilität) soll die Testung auf CLDN18.2 zukünftig gemäß der Onkopedia-Leitlinie zur Standarddiagnostik gehören (2).

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Astellas Pharma Europe B.V. Vyloy™ 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 09.2024. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 02.10.2024]. 2024.

2. Lordick, F., Al-Batran, S. E., Arnold, D., Borner, M., Bruns, C. J. et al. Magenkarzinom. Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. [online]. Stand: 03.2024. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html#litID0EIRBG> [Zugriff: 06.09.2024]. 2024.

3. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 4. Quartal 2024 [online]. Stand: 01.10.2024. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_4_Quartal_2024.pdf [Zugriff: 22.10.2024]. 2024.