

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Zolbetuximab (in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinhaltigen Chemotherapie) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 13.05.2026 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Zolbetuximab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem Humaner-Epidermaler-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) angezeigt, deren Tumore Claudin(CLDN)18.2-positiv sind.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Zolbetuximab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinhaltiger Chemotherapie

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erstlinientherapie bei Erwachsenen mit einem lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) mit CLDN18.2-positiven Tumoren ^b mit einer		
1	PD-L1-Expression von ≥ 1 (CPS)	▪ Nivolumab (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (CPS) ≥ 5) in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie
2	PD-L1-Expression von < 1 (CPS)	▪ Cisplatin + Capecitabin oder ▪ Oxaliplatin + Capecitabin oder ▪ Cisplatin + S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) oder ▪ Cisplatin + 5-Fluorouracil (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus) oder ▪ Cisplatin + 5-Fluorouracil + Folsäure (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus) oder ▪ Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin oder ▪ Epirubicin + Cisplatin + 5-Fluorouracil oder ▪ Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin oder ▪ Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil oder ▪ 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Epirubicin (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für das geplante Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt. CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Death Ligand 1		

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht dem Einschlusskriterium des pU.

Studienpool und Studiendesign

Fragestellung 1

Für Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit CPS ≥ 1) identifiziert der pU keine geeignete Studie. Dies ist sachgerecht. Für die Fragestellung 1 liegen damit keine Daten vor.

Fragestellung 2

Für die Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit CPS < 1) der Nutzenbewertung wird die Studie GLOW eingeschlossen.

Bei der Studie GLOW handelt es sich um eine laufende, doppelblinde Phase-III-RCT zum Vergleich von Zolbetuximab in Kombination mit Capecitabin und Oxaliplatin (CAPOX) gegenüber Placebo + CAPOX. In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, die zuvor keine systemische Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten hatten. Die Patientinnen und Patienten mussten einen negativen HER2-Status sowie einen positiven CLDN18.2-Tumorstatus aufweisen. Des Weiteren mussten die Patientinnen und Patienten in einem guten Allgemeinzustand gemäß einem Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 sein und durften keine Metastasen im zentralen Nervensystem aufweisen.

Insgesamt wurden 507 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Zolbetuximab + CAPOX (N = 254) oder Placebo + CAPOX (N = 253) zugeteilt.

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte weitgehend gemäß den Angaben der jeweiligen Fachinformation[2-4].

Primärer Endpunkt der Studie GLOW war das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse (UEs).

In die Studie GLOW wurden Patientinnen und Patienten unabhängig von der PD-L1-Expression eingeschlossen. Für die vorliegende Fragestellung ist die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Tumoren mit einer PD-L1-Expression von < 1 (Combined Positive Score [CPS]) relevant. Diese umfasst 84 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 88 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm. Daten zur relevanten Teilpopulation legt der pU in seinem Dossier vor.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum finalen Datenschnitt vom 12.01.2024 herangezogen

Limitationen der Studie GLOW***Nicht adäquate Begleitbehandlungen***

Übelkeit und Erbrechen sind laut Fachinformation sehr häufige Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Zolbetuximab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinhaltiger Chemotherapie. In derselben Fachinformation wird deshalb empfohlen, Patientinnen und Patienten vor jeder Zolbetuximab-Infusion antiemetisch vorzubehandeln, beispielsweise mit

einer Kombination aus NK-1-Rezeptorantagonisten und 5-HT3-Rezeptorantagonisten sowie weiteren Arzneimitteln nach Bedarf. Sowohl NCCN als auch DGHO empfehlen den Einsatz eines NK-1-Rezeptorantagonisten zusammen mit einem 5-HT3-Rezeptorantagonisten und dem Kortikosteroid Dexamethason, gegebenenfalls unter Zusatz von Olanzapin.

In der Studie GLOW wurde in beiden Behandlungsarmen Capecitabin + Oxaliplatin (CAPOX) als Chemotherapie-Komponenten eingesetzt. Auch der Einsatz von Oxaliplatin erfordert eine antiemetische Prophylaxe. In der Fachinformation zu Oxaliplatin wird darauf hingewiesen, dass eine prophylaktische und / oder therapeutische Anwendung von Antiemetika erforderlich ist. Die DGHO empfiehlt zur Antiemese eine Kombination aus 5-HT3-Rezeptorantagonist und Dexamethason.

Im Studienprotokoll wurde auf die Notwendigkeit einer antiemetischen Prophylaxe vor Verabreichen der Studienmedikation hingewiesen. Insgesamt haben in der relevanten Teilpopulation nur 77,4 % der Zolbetuximab + CAPOX-behandelten, sowie 67,0 % der Placebo + CAPOX-behandelten Patientinnen und Patienten eine antiemetische Begleitbehandlung irgendwann im Studienverlauf erhalten. Es ist unklar, wieso derart vielen Patientinnen und Patienten entgegen der Vorgaben im Studienprotokoll die antiemetische Prophylaxe vorenthalten wurde. Fehlende antiemetische Begleitung stellt eine Abweichung von den Vorgaben der Fachinformationen zu Zolbetuximab und Oxaliplatin dar.

Darüber hinaus sollte gemäß Studienplanung der Einsatz von systemischen Kortikosteroiden vermieden werden, obwohl diese zur Antiemese sowohl bei Behandlung mit Zolbetuximab als auch bei Oxaliplatin empfohlen werden. Im Interventionsarm wurden Kortikosteroide schlussendlich nur bei 42,9 % der Patientinnen und Patienten eingesetzt, im Vergleichsarm bei 35,2 %. Vor dem Hintergrund der oben beschriebenen Empfehlungen werden diese Anteile als zu niedrig bewertet.

Die unzureichende Antiemese wird bei der Beurteilung der Aussagesicherheit der Studienergebnisse berücksichtigt.

Einschränkungen bei der Durchführung palliativer Strahlentherapien

In der Studie GLOW war eine palliative Strahlentherapie als Begleittherapie während der Studienbehandlung nur eingeschränkt erlaubt. Zulässig war eine palliative Radiotherapie ausschließlich für periphere Knochenmetastasen. Weitere palliative strahlentherapeutische Maßnahmen, insbesondere zur lokalen Symptomkontrolle, waren während der Studienbehandlung nicht explizit erlaubt.

Gemäß S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs kommen bei symptomatischer lokalisierter Magenausgangsstenose eine palliative Bestrahlung in Betracht. Auch bei chronischer

Sickerblutung soll nach den Empfehlungen der S3-Leitlinie eine palliative Radiotherapie angeboten bzw. erwogen werden. Die in der Studie GLOW erlaubte palliative Strahlentherapie der Knochenmetastasen bildet nicht alle in der Versorgung relevanten palliativen Einsatzgebiete der Radiotherapie beim fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs ab. Es ist unklar, für wie viele Patientinnen und Patienten eine solche Strahlentherapie angezeigt war. Dies ist ein weiterer Aspekt der die Aussagesicherheit der Studienergebnisse einschränkt.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse zu allen Endpunkten außer dem Endpunkt Abbruch wegen UEs als hoch eingestuft.

Das hohe Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben ist im hohen und differenziellen Anteil von Zensierungen begründet. Die Mehrzahl der Zensierungen erfolgte aufgrund von Rückzug der Einwilligungserklärung Gründe für den hohen Anteil an Rücknahmen der Einverständniserklärung nennt der pU im Dossier nicht. Es ist denkbar, dass die nicht adäquate Antiemese und die damit verbundene Toxizität einem relevanten Anteil der Abbrüche zugrunde liegt

Das hohe Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist darin begründet, dass aufgrund der an die Behandlungsdauer geknüpften Beobachtungsdauer und eines möglichen Zusammenhangs zwischen Endpunkt und Therapieabbruchgrund unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vorliegen.

Mit Ausnahme des Endpunkts Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen ebenfalls als hoch eingestuft. Bei den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen liegen aufgrund der an die Behandlungsdauer geknüpften Beobachtungsdauer (90 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation) und eines möglichen Zusammenhangs zwischen Endpunkt und Therapieabbruchgrund unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor.

Für die Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Unabhängig von den beim Verzerrungspotenzial beschriebenen Aspekten ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich der nicht adäquat durchgeführte Antiemese sowie Einschränkungen bei der palliativen Bestrahlung, reduziert.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Zolbetuximab + CAPOX im Vergleich zu CAPOX. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zolbetuximab + CAPOX im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen; QLQ-OG25), Schmerz (NRS);

Gesundheitsstatus (EQ-5D VAS)

Für alle Endpunkte zur Symptomatik sowie Schmerzintensität (erhoben mittels NRS) und Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zolbetuximab + CAPOX im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für die Endpunkte der Morbidität damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und Rollenfunktion (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zolbetuximab + CAPOX im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist damit nicht belegt.

Für den Endpunkt soziale Funktion (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Allerdings liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor: Für Patientinnen und Patienten > 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Zolbetuximab + CAPOX. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren

Nutzen von Zolbetuximab + CAPOX im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
Vergleichstherapie für die Patientengruppe > 65 Jahre.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Zolbetuximab + CAPOX im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Erbrechen (PT, UE) und Übelkeit (PT, UE)

Für die Endpunkte Erbrechen und Übelkeit liegen jeweils keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Zolbetuximab + CAPOX im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Appetit vermindert (PT, schweres UE)

Für den Endpunkt Appetit vermindert zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Zolbetuximab + CAPOX im Vergleich zu Placebo + CAPOX. Beim Endpunkt Appetit vermindert (PT, schweres UE) ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Zolbetuximab + CAPOX im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Zolbetuximab + CAPOX im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich für Fragestellung 2 der vorliegenden Bewertung sowohl positive als auch negative Effekte von Zolbetuximab + CAPOX im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der relevanten Teilpopulation ein positiver Effekt von Zolbetuximab + CAPOX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit dem Ausmaß gering. Dagegen steht beim Endpunkt Soziale Funktion in der Subgruppe der Patientinnen und Patienten > 65 Jahre ein negativer Effekt mit dem Ausmaß gering. Beim Endpunkt Appetit vermindert (PT, schweres UE) zeigt sich ebenfalls ein negativer Effekt mit Ausmaß gering.

Zusammenfassend gibt es für die Erstlinientherapie bei Erwachsenen mit einem lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten HER2-negativen Adenokarzinom des

Magens oder des GEJ mit CLDN18.2-positiven Tumoren mit einer PD-L1-Expression von < 1 (CPS) einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Zolbetuximab + CAPOX im Vergleich mit Placebo + CAPOX.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Zolbetuximab.

Tabelle 3: Zolbetuximab + CAPOX – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erstlinientherapie bei Erwachsenen mit einem lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) mit CLDN18.2-positiven Tumoren ^b mit einer			
1	PD-L1-Expression von ≥ 1 (CPS)	▪ Nivolumab (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression [CPS] ≥ 5) in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie	Zusatznutzen nicht belegt
2	PD-L1-Expression von < 1 (CPS)	▪ Cisplatin + Capecitabin oder ▪ Oxaliplatin + Capecitabin oder ▪ Cisplatin + S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) oder ▪ Cisplatin + 5-Fluorouracil (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus) oder ▪ Cisplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus) oder ▪ Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin oder ▪ Epirubicin + Cisplatin + 5-Fluorouracil oder ▪ Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin oder ▪ Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil oder ▪ 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Epirubicin (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ^c
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für das geplante Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt. c. In die Studie GLOW wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.