

Zolbetuximab

(Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 colored squares. The first 15 squares are light blue, the 16th is dark blue, the 17th is medium blue, and the 18th is dark blue. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on the 16th square.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A26-52

Version: 1.0

Stand: 11.08.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2311

DOI: 10.60584/A26-52

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Zolbetuximab (Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

13.05.2026

Interne Projektnummer

A26-52

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A26-52>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: info@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Zolbetuximab (Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-52>.

Schlagwörter

Zolbetuximab, Magentumoren, Ösophagustumoren, Nutzenbewertung, NCT03653507

Keywords

Zolbetuximab, Stomach Neoplasms, Esophageal Neoplasms, Benefit Assessment, NCT03653507

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn, Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Alexander Steimle
- Nadia Abu Rajab-Conrads
- Christopher Kunigkeit
- Claudia Lenkewitz
- Ana Liberman
- Annette Pusch-Klein
- Katherine Rascher
- Volker Vervölgyi
- Pamela Wronski

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Zolbetuximab ist in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinhaltiger Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem Humaner Epidermaler-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs angezeigt, deren Tumore Claudin(CLDN)18.2-positiv sind.

1.2 Verlauf des Projekts

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.

Der betreffende Wirkstoff ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der pU hatte innerhalb von 3 Monaten nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen € überstieg.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.4
I Abbildungsverzeichnis	I.6
I Abkürzungsverzeichnis	I.8
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.9
I 2 Fragestellung.....	I.17
I 2.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellungen 1 und 2)	I.18
I 3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit CPS $\geq$ 1.....	I.19
I 3.1 Vom pU vorgelegte Evidenz	I.19
I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.19
I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.19
I 4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit CPS < 1.....	I.20
I 4.1 Eingeschlossene Studien	I.20
I 4.2 Studiencharakteristika	I.20
I 4.2.1 Studiendesign	I.24
I 4.2.2 Geplante Dauer der Nachbeobachtung.....	I.25
I 4.2.3 Patientencharakteristika	I.27
I 4.2.4 Limitationen der Studie GLOW	I.29
I 4.2.5 Angaben zum Studienverlauf	I.32
I 4.2.6 Angaben zu Folgetherapien.....	I.33
I 4.2.7 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)	I.35
I 4.2.8 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext	I.36
I 4.3 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.36
I 4.3.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.36
I 4.3.2 Verzerrungspotenzial.....	I.38
I 4.3.3 Ergebnisse.....	I.41
I 4.3.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	I.46
I 4.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.48
I 4.4.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	I.48
I 4.4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.52
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung.....	I.54
I 5.1 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.54

I 6	Literatur.....	I.55
I Anhang A	Suchstrategien.....	I.58
I Anhang B	Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven) der Fragestellung 2.....	I.59
I Anhang B.1	Mortalität.....	I.59
I Anhang B.2	Morbidität.....	I.60
I Anhang B.2.1	Symptomatik	I.60
I Anhang B.2.2	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	I.84
I Anhang C	Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.91
I Anhang D	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.98

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Zolbetuximab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinhaltiger Chemotherapie	I.10
Tabelle 3: Zolbetuximab + CAPOX – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ...	I.16
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Zolbetuximab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinhaltiger Chemotherapie	I.17
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Zolbetuximab + CAPOX vs. CAPOX	I.20
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX	I.21
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX	I.23
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX	I.26
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX, CPS < 1	I.27
Tabelle 10: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX, Fragestellung 2	I.32
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX, Fragestellung 2	I.33
Tabelle 12: endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX, Fragestellung 2	I.35
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX, Fragestellung 2	I.37
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX, Fragestellung 2	I.39
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX, CPS < 1	I.41
Tabelle 16: Ergebnisse (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX, Fragestellung 2	I.44
Tabelle 17: Subgruppen (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX, Fragestellung 2	I.47
Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Zolbetuximab + CAPOX vs. CAPOX, CPS < 1	I.48
Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Zolbetuximab + CAPOX vs. CAPOX, Fragestellung 2	I.53

Tabelle 20: Zolbetuximab + CAPOX – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens . I.54

Tabelle 21: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Zolbetuximab + CAPOX vs.

Placebo + CAPOX, Fragestellung 2 I.91

Tabelle 22: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Zolbetuximab + CAPOX vs.

Placebo + CAPOX, Fragestellung 2 I.93

Tabelle 23: Häufige schwere UEs (CTCAE ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich:

Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX, Fragestellung 2 I.94

Tabelle 24: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Zolbetuximab + CAPOX vs.

Placebo + CAPOX, Fragestellung 2 I.95

I Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2)	I.59
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2)	I.60
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerz (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2)	I.61
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2)	I.62
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2)	I.63
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2)	I.64
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2)	I.65
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2)	I.66
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dysphagie (EORTC QLQ-OG25, Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2)	I.67
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Essenseinschränkungen (EORTC QLQ-OG25, Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2)	I.68
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Reflux (EORTC QLQ-OG25, Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2)	I.69
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Odynophagie (EORTC QLQ-OG25, Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2)	I.70
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen und Unwohlsein (EORTC QLQ-OG25, Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2)	I.71
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Angstzustände (EORTC QLQ-OG25, Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2)	I.72
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt essen vor Anderen (EORTC QLQ-OG25, Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2)	I.73
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt trockener Mund (EORTC QLQ-OG25, Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2)	I.74
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Geschmacksprobleme (EORTC QLQ-OG25, Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2)	I.75

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Körperbild (EORTC QLQ-OG25, Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2).....	I.76
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schwierigkeiten beim Schlucken von Speichel (EORTC QLQ-OG25, Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2)	I.77
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erstickungsanfälle beim Schlucken (EORTC QLQ-OG25, Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2)	I.78
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schwierigkeiten beim Husten (EORTC QLQ-OG25, Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2)	I.79
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schwierigkeiten beim Sprechen (EORTC QLQ-OG25, Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2)	I.80
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gewichtsverlust (EORTC QLQ-OG25, Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2).....	I.81
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzintensität (NRS, Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2)	I.82
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2).....	I.83
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Globaler Gesundheitsstatus (Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2)	I.84
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2)	I.85
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2)	I.86
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2)	I.87
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2)	I.88
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2)	I.89
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2), Subgruppe: Alter ≤ 65 Jahre.....	I.89
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2), Subgruppe: Alter > 65 Jahre.....	I.90

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CAPOX	Capecitabin + Oxaliplatin
CLDN	Claudin
CPS	Combined Positive Score
CTCAE	Common Terminology Criteria for adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30
EORTC QLQ-OG25	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Oesophago-Gastric Module 25
EORTC QLQ-STO22	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Stomach Cancer Module 22
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEJ	gastroösophagealer Übergang
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MRT	Magnetresonanztomografie
NRS	Numeric Rating Scale
PD-L1	Programmed Death Ligand 1
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala)

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.

I 2 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 CLDN18.2-positiv sind.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: 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 + 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)
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.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende Bezeichnungen für die Patientenpopulationen der in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit $\text{CPS} \geq 1$
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit $\text{CPS} < 1$

I 2.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellungen 1 und 2)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Zolbetuximab (Stand zum 11.03.2026)
- bibliografische Recherche zu Zolbetuximab (letzte Suche am 11.03.2026)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Zolbetuximab (letzte Suche am 11.03.2026)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Zolbetuximab (letzte Suche am 11.03.2026)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Zolbetuximab (letzte Suche am 27.05.2026), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde für die Fragestellung 1 keine relevante Studie identifiziert. Für die Fragestellung 2 wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit CPS $\geq$ 1

I 3.1 Vom pU vorgelegte Evidenz

Für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit CPS $\geq$ 1 identifiziert der pU keine geeignete Studie. Dies ist sachgerecht. Für die Fragestellung 1 liegen damit keine Daten vor.

I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Zolbetuximab für die 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 mit einer PD-L1-Expression von $\geq$ 1 (CPS) liegen keine Daten vor. Es ergibt sich für diese Patienten kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zolbetuximab + CAPOX im Vergleich mit Placebo + CAPOX.

I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Zolbetuximab für die 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 mit einer PD-L1-Expression von $\geq$ 1 (CPS) liegen keine Daten vor. Damit ist ein Zusatznutzen für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Diese Einschätzung entspricht der des pU.

I 4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit CPS < 1

I 4.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Zolbetuximab + CAPOX vs. CAPOX

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
GLOW	ja	ja	nein	ja [5]	ja [6-8]	ja [9,10]
a. Studie, für die der pU Sponsor war b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Anmerkungen zur Studie SPOTLIGHT

Neben der Studie GLOW führte der pU im vorliegenden Anwendungsgebiet unter anderem die Studie SPOTLIGHT durch. Diese Studie wurde bei der Erstbewertung durch den G-BA berücksichtigt [9,10]. Bei der Studie SPOTLIGHT handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie zum Vergleich von Zolbetuximab in der Kombination mit Folinsäure + 5-Fluoruracil + Oxaliplatin (mFOLFOX6) mit Placebo + mFOLFOX6 bei Patientinnen und Patienten mit CLDN18.2-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem, inoperablem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder gastroösophagealen Übergangs ohne vorangegangene systemische Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung [11]. Die Studienpopulation entspricht damit dem vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Studie ist für die Nutzenbewertung von Zolbetuximab dennoch nicht relevant, da die im Vergleichsarm eingesetzte Behandlung Placebo + mFOLFOX6 keiner vom G-BA festgelegten Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Der pU schließt die Studie SPOTLIGHT entsprechend nicht in den Studienpool des Dossiers ein, legt jedoch ergänzend eine Metaanalyse zum Gesamtüberleben unter Einschluss dieser Studie vor (siehe Abschnitt I 4.3.3).

I 4.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
GLOW	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene ^b mit einem lokal fortgeschrittenen, inoperablen oder metastasierten Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs in der Erstlinienbehandlung ^c mit negativem HER2- und positivem ^d CLDN18.2-Tumorstatus	Zolbetuximab + CAPOX (N = 254) Placebo + CAPOX (N = 253) davon relevante Teilpopulation ^e : Zolbetuximab + CAPOX (n = 84) Placebo + CAPOX (n = 88)	Screening: bis zu 45 Tage Behandlung: bis zur Krankheitsprogression ^f , inakzeptabler Toxizität oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin / des Arztes oder der Patientin / des Patienten Nachbeobachtung ^g : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod ^h	176 Zentren in Argentinien, China, Griechenland, Großbritannien, Irland, Japan, Kanada, Kroatien, Malaysia, Niederlande, Portugal, Rumänien, Spanien, Südkorea, Taiwan, Thailand, Türkei und USA 11/2018–laufend Datenschnitte: 07.10.2022 ⁱ 12.01.2024 ^j	primär: PFS sekundär: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b. mit ECOG-PS ≤ 1, ohne ZNS-Metastasen und einer Lebenserwartung ≥ 12 Wochen c. Die Patientin / der Patient durfte eine neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie, Immuntherapie oder andere systemische Krebstherapie erhalten haben, sofern diese ≥ 6 Monate vor der Randomisierung abgeschlossen worden war. d. definiert als CLDN18.2-Expression in ≥ 75 % der Tumorzellen mit moderater bis starker membranöser Färbung e. Patientinnen und Patienten mit Tumoren mit einer PD-L1-Expression von < 1 (CPS) f. radiologische Progression gemäß RECIST 1.1-Kriterien nach lokaler oder IRC-Beurteilung g. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben. h. Mit Protokolländerung vom 04.03.2024 (Amendment 6) wurden nach Erreichen des finalen Datenschnitts nur noch Sicherheitsendpunkte nachbeobachtet. i. Primärer Datenschnitt: finale Analyse zum PFS (309 Ereignisse) und Interimsanalyse zum Gesamtüberleben (318 Ereignisse) j. Finaler Datenschnitt: finale Analyse zum Gesamtüberleben (387 Ereignisse) CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; CLDN: Claudin; CPS: Combined Positive Score; DPD: Dihydropyrimidin-Dehydrogenase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; GEJ: gastroösophagealer Übergang; HER2: Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; IHC: Immunhistochemie; IRC: Independent Review Committee; n: vom pU ausgewertete Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; UE: unerwünschtes Ereignis; ZNS: Zentrales Nervensystem						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich:
Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
GLOW	Zolbetuximab i. v. (für ≥ 2 Stunden), am 1. Tag^a eines 21-tägigen Behandlungszyklus: ▪ Initialdosis 1. Zyklus: 800 mg/m² KOF ▪ Erhaltungsdosis ab 2. Zyklus: 600 mg/m² KOF + CAPOX^b: Capecitabin 2-mal täglich 1000 mg/m² KOF, oral, an Tagen 1 bis 14 eines 21-tägigen Behandlungszyklus für 8 Zyklen oder länger^c + Oxaliplatin 130 mg/m² KOF, i. v. am 1. Tag eines 21-tägigen Behandlungszyklus für 8 Zyklen	Placebo i. v. (für ≥ 2 Stunden), am 1. Tag^a eines 21-tägigen Behandlungszyklus + CAPOX^b: Capecitabin 2-mal täglich 1000 mg/m² KOF, oral, an Tagen 1 bis 14 eines 21-tägigen Behandlungszyklus für 8 Zyklen oder länger^c + Oxaliplatin 130 mg/m² KOF, i. v. am 1. Tag eines 21-tägigen Behandlungszyklus für 8 Zyklen
Dosisanpassung: Zolbetuximab und Placebo: ▪ Dosisanpassungen mussten bei einer Gewichtsveränderung um ≥ 10 % seit der letzten Dosiskalkulation durchgeführt werden, waren aber aus anderen Gründen nicht erlaubt ▪ Behandlungsunterbrechungen ≤ 49 Tage aufgrund von Toxizität erlaubt^d ▪ Abbruch bei vermuteter PRES-Diagnose, infusionsbedingter Reaktion (Grad ≥ 3), Erbrechen (Grad 4), anderer nicht-hämatologischer Toxizität (Grad 4) ▪ Behandlung mit Zolbetuximab / Placebo konnte fortgeführt werden, wenn der Patient / die Patientin mindestens 2 CAPOX-Behandlungen erhalten hatte, keine weitere systemische Therapie mit Antitumoraktivität erhielt und nach Einschätzung des Prüfarztes / der Prüfarztin weiterhin ein klinischer Nutzen bei akzeptabler Toxizität bestand CAPOX: ▪ Dosisanpassungen in Abhängigkeit von Art und Schwere auftretender Toxizitäten gemäß lokaler Zulassung erlaubt		
Vorbehandlung ▪ Einsatz von Antiemetika (z. B. NK-1-Rezeptorantagonisten oder 5-HT₃-Rezeptorantagonisten) vor jeder Verabreichung der Studienmedikation. Hierbei sollten Kortikosteroide vermieden werden, insbesondere bei der ersten Verabreichung der Studienmedikation. Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung ▪ systemische Chemotherapie, Strahlentherapie^f, Immuntherapie^{g, h, i} oder andere systemische Therapien mit Antitumoraktivität^j ▪ systemische Behandlung einer aktiven Autoimmunreaktion ≤ 3 Monate vor Randomisierung oder einer aktiven Infektion, die ≤ 7 Tage vor Randomisierung nicht abgeklungen war ▪ andere Prüfpräparate ≤ 28 Tage vor Randomisierung ▪ größerer chirurgischer Eingriff ≤ 28 Tage vor Randomisierung ▪ koronare Bypass-Transplantation ≤ 6 Monate vor Randomisierung ▪ Antiarrhythmika^k ▪ Sorivudin oder Analoga^l ▪ Lebendimpfstoffe während und ≤ 6 Monate nach Behandlung mit CAPOX		

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich:
Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	a. Dosisverzögerung um maximal 7 Tage zulässig; bei Dosisverzögerung von Zolbetuximab/Placebo sollte auch die Verabreichung von Capecitabin/Oxaliplatin verzögert werden. b. CAPOX sollte nach der Zolbetuximab- bzw. Placebo-Infusion verabreicht werden. c. Capecitabinbehandlung kann nach Ermessen der Prüferärztin oder des Prüferarztes über 8 Zyklen hinaus fortgesetzt werden. d. Die Dosisgabe von CAPOX sollte eben solange ausgesetzt werden und erst im Anschluss an eine Wiederaufnahme von Zolbetuximab oder Placebo erfolgen. Eine längere Dosisunterbrechung führte zum Abbruch der Zolbetuximab- bzw. Placebogabe. f. Strahlentherapie war erlaubt, sofern diese mindestens 14 Tage vor Randomisierung stattfand und die Patientin / der Patient sich von eventuellen Toxizitäten erholt hat. palliative Radiotherapie gegen periphere Knochenmetastasen war erlaubt g. physiologische Ersatzdosis von Hydrocortison oder Äquivalente (max. 30 mg Hydrocortison pro Tag bzw. max. 10 mg Prednison pro Tag) erlaubt h. Einzeldosen erlaubt i. als Prämedikation für Verwendung von Kontrastmitteln in der radiologischen Bildgebung erlaubt j. Neoadjuvante oder adjuvante systemische Therapie (Chemotherapie, Immuntherapie oder andere) war erlaubt, wenn diese Therapie mehr als 6 Monate vor Randomisierung abgeschlossen war. k. Patienten mit frequenzkontrolliertem Vorhofflimmern seit > 1 Monat vor der Randomisierung waren für den Studieneinschluss zugelassen l. während der Behandlung mit Capecitabin CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; GEJ: gastroösophagealer Übergang; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; MRT: Magnetresonanztomografie; NSAIDs: nicht steroidale antiinflammatorische Arzneimittel; PRES: Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

I 4.2.1 Studiendesign

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. Ein positiver CLDN18.2-Tumorstatus war definiert als CLDN18.2-Expression in $\geq 75\%$ der Tumorzellen mit moderater bis starker membranöser Färbung. 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. Eine vorherige neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie, Immuntherapie oder andere systemische Krebstherapie war erlaubt, sofern diese ≥ 6 Monate vor der Randomisierung abgeschlossen worden war. 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

Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region (Asien vs. nicht-Asien), Anzahl der Organe mit Metastasen (0 bis 2 vs. ≥ 3) und vorheriger Gastrektomie (ja vs. nein).

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte weitgehend gemäß den Angaben der jeweiligen Fachinformation [2-4]. Die Behandlung war bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin bzw. des Arztes oder der Patientin bzw. des Patienten vorgesehen.

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).

Relevante Teilpopulation der Studie GLOW

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.

Datenschnitte

Für die Studie GLOW liegen 2 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt (07.10.2022): primärer Datenschnitt mit finaler PFS-Analyse nach 309 Ereignissen und Interimsanalyse zum Gesamtüberleben nach 318 Ereignissen
- 2. Datenschnitt (12.01.2024): finaler Datenschnitt mit finaler Analyse zum Gesamtüberleben nach 387 Ereignissen

Der pU stellt in Modul 4 A für alle Endpunkte Ergebnisse zum 2. Datenschnitt (12.01.2024) dar. Obwohl die Studie GLOW noch laufend ist, sind keine weiteren Auswertungen geplant. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zu diesem finalen Datenschnitt herangezogen.

I 4.2.2 Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich:
Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
GLOW	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod ^a , Lost to Follow-up oder Studienende (je nachdem, was zuerst eintrat)
Morbidität	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OG25), Schmerzintensität (NRS), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis zu 90 Tage (± 7 Tage) nach letzter Dosis der Studienmedikation
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30	bis zu 90 Tage (± 7 Tage) nach letzter Dosis der Studienmedikation
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis zu 90 Tage ^b nach letzter Dosis der Studienmedikation
a. Es sei denn die Patientin / der Patient hat die Einwilligung zur Kontaktaufnahme nach Abbruch der Studienmedikation widerrufen. b. Angabe entnommen aus dem Studienprotokoll; abweichende Angaben zur Nachbeobachtungszeit Modul 4 des Dossiers (30 Tage). CAPOX: Calpecitabin + Oxiplatin; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NRS: Numerische Rating Skala; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-OG25: Quality of Life Questionnaire – Oesophago-Gastric Module 25; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 bzw. 90 Tage) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen liegen im Dossier zudem diskrepante Angaben hinsichtlich der geplanten Nachbeobachtungsdauer vor. In Modul 4 A des Dossiers gibt der pU an, dass alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation nachbeobachtet wurden. Im Studienprotokoll ist hingegen eine Nachbeobachtung bis zu 90 Tage, zuzüglich eines Zeitfensters von 7 Tagen, nach der letzten Dosis der Studienmedikation beschrieben. Diese Unsicherheit bleibt ohne Konsequenz für die vorliegende Bewertung.

I 4.2.3 Patientencharakteristika

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX, CPS < 1 (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Zolbetuximab + CAPOX N = 84	Placebo + CAPOX N = 88
GLOW		
Alter [Jahre], MW (SD)	57 (12)	57 (13)
Altersgruppe, n (%)		
≤ 65 Jahre	60 (71)	60 (68)
> 65 Jahre	24 (29)	28 (32)
Geschlecht [w / m], %	62 / 38	52 / 48
Abstammung, n (%)		
asiatisch	38 (45) ^a	41 (47) ^a
weiß	44 (52) ^a	43 (49) ^a
nicht berichtet	2 (2) ^a	4 (5) ^a
Region, n (%)		
Asien	38 (45)	41 (47)
nicht Asien	46 (55)	47 (53)
Raucherstatus, n (%)		
niemals	32 (38) ^a	44 (50) ^a
aktuell	15 (18) ^a	8 (9) ^a
ehemals	35 (42) ^a	33 (38) ^a
nicht berichtet	2 (2) ^a	3 (3) ^a
ECOG-PS zu Baseline, n (%)		
0	37 (44) ^a	39 (44) ^a
1	46 (55) ^a	48 (55) ^a
nicht berichtet	1 (1) ^a	1 (1) ^a
Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Monate ^b]		
MW (SD)	7,5 (13,9) ^c	7,1 (17,2) ^d
Median (Min; Max)	1,7 (< 1; 70,3) ^c	1,6 (< 1; 126,4) ^d
Tumorlokalisation bei Erstdiagnose, n (%)		
Magen	73 (87)	75 (85)
gastroösophagealer Übergang	11 (13)	13 (15)
Metastasierter Tumor, n (%)		
ja	74 (88)	82 (93)
nein	10 (12)	6 (7)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX, CPS < 1 (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Zolbetuximab + CAPOX N = 84	Placebo + CAPOX N = 88
Anzahl Organe mit Metastasen, n (%)		
0–2	64 (76)	64 (73)
≥ 3	20 (24)	24 (27)
vorherige Gastrektomie, n (%)		
ja	24 (29)	22 (25)
nein	60 (71)	66 (75)
Therapieabbruch, n (%) ^e	75 (89)	77 (88)
Studienabbruch, n (%) ^f	k. A.	k. A.
a. eigene Berechnung (Prozentangaben bezogen auf alle randomisierten Patientinnen und Patienten) b. eigene Berechnung (Umrechnung von Tagen in Monate) c. verfügbare Daten von n = 79 Patientinnen / Patienten d. verfügbare Daten von n = 85 Patientinnen / Patienten e. bezogen auf den Abbruch beider Komponenten (Zolbetuximab / Placebo sowie CAPOX). Häufige Gründe für den Therapieabbruch mindestens eine Komponente im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf Patientinnen / Patienten mit Therapieabbruch; Mehrfachangaben waren möglich): Krankheitsprogression (51 % vs. 65 %), UEs (17 % vs. 5 %), Widerruf der Einverständniserklärung (9 % vs. 9 %) sowie andere Gründe (17 % vs. 5 %). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die während der Behandlung mit der Studienmedikation verstorben sind (Interventionsarm: 9 % vs. Kontrollarm: 14 %). f. Keine Angaben zu Studienabbrüchen im Dossier. Der pU macht jedoch Angaben zur vorzeitigen Beendigung der Überlebensnachverfolgung (71 [85 %] vs. 79 [90 %]). Häufigste Gründe dafür im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Widerruf der Einverständniserklärung (20 % vs. 14 %) und Lost to Follow-up (2 % vs. 2 %). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind (Interventionsarm: 61 % vs. Kontrollarm: 74 %). CAPOX: Calpecitabin + Oxaliplatin; CLDN18.2: Claudin 18.2; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich		

Die Patientencharakteristika der für Fragestellung 2 relevanten Teilpopulation (CPS < 1) der Studie GLOW sind zwischen den Behandlungsarmen weitgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 57 Jahre alt und mehrheitlich weiblich (62 % vs. 52 %). Bei der überwiegenden Mehrheit der Patientinnen und Patienten war der Primärtumor im Magen lokalisiert (87 % vs. 85 %), bei 13 % bzw. 15 % im gastroösophagealen Übergang. Bei den meisten Patientinnen und Patienten lag zu Studienbeginn eine metastasierte Erkrankung vor (88 % vs. 93 %).

Die Therapie wurde von 89 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 88 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm abgebrochen. Häufigster Grund hierfür war Krankheitsprogression (51 % vs. 65 %). Angaben zu Studienabbrüchen liegen nicht vor. Bei 85 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 90 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm erfolgte jedoch eine vorzeitige Beendigung der Überlebensnachverfolgung. Diese Angaben umfassen auch Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind (61 % vs. 74 %). Ein hoher Anteil der Patientinnen und Patienten (20 % bzw. 14 %) hat ihre Einverständniserklärung im Studienverlauf widerrufen.

I 4.2.4 Limitationen der Studie GLOW

Nicht adäquate Begleitbehandlungen

Unzureichende Antiemese

Übelkeit und Erbrechen sind laut Fachinformation sehr häufige Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Zolbetuximab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinhaltiger Chemotherapie [2]. 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 [2]. Da Übelkeit und Erbrechen insbesondere bei der 1. Zolbetuximab-Infusion bzw. im 1. Behandlungszyklus auftreten [9,12], kommt einer adäquaten antiemetischen Prämedikation zu Behandlungsbeginn besondere Bedeutung zu. Eine Einstufung zum emetogenen Potenzial von Zolbetuximab durch die DGHO liegt bislang nicht vor. In den NCCN-Leitlinien zur Antiemese bei Erwachsenen, Version 2.2026, wird Zolbetuximab jedoch als hoch emetogen eingestuft. [13]. Sowohl NCCN als auch DGHO empfehlen bei hoch emetogenen intravenösen Tumorthérapeutika den Einsatz eines NK-1-Rezeptorantagonisten zusammen mit einem 5-HT3-Rezeptorantagonisten und dem Kortikosteroid Dexamethason, gegebenenfalls unter Zusatz von Olanzapin [13,14].

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 klassifiziert Oxaliplatin als moderat emetogen und empfiehlt zur Antiemese eine Kombination aus 5-HT3-Rezeptorantagonist und Dexamethason [14].

Im Studienprotokoll wurde auf die Notwendigkeit einer antiemetischen Prophylaxe vor Verabreichen der Studienmedikation hingewiesen. Konkrete oder verbindliche Vorgaben zur Auswahl der antiemetischen Behandlung bestanden jedoch nicht. Vor dem Hintergrund, dass die in den Studienarmen eingesetzten Wirkstoffe potenziell unterschiedliche Anforderungen an die jeweiligen antiemetischen Begleitbehandlungen stellen und die Studie GLOW doppelt verblindet durchgeführt wurde, bleibt unklar, nach welchen Kriterien die

patientenindividuelle Wahl der antiemetischen Therapie erfolgte. 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 [2,4].

Darüber hinaus sollte gemäß Studienplanung der Einsatz von systemischen Kortikosteroide vermieden werden, obwohl diese zur Antiemese sowohl bei Behandlung mit Zolbetuximab als auch bei Oxaliplatin empfohlen werden (siehe auch Tabelle 6). 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.

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese unzureichend durchgeführte Antiemese bzw. daraus resultierende Toxizität einen relevanten Einfluss auf Studien- und Therapieabbrüche sowie Therapieunterbrechungen hatte. Die Autoren der Originalpublikation zur Studie GLOW vermuten einen potenziellen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Übelkeit und Erbrechen und Studien- und / oder Therapieabbrüchen im Interventionsarm [9]. Diese Einschätzung erscheint plausibel: Die Evidenz aus einer Beobachtungsstudie zeigt, dass eine optimierte Antiemese Studien- und / oder Therapieabbrüche unter Zolbetuximab-Behandlung reduzieren kann [15]. Auch der pU beschreibt in Modul 4 A diese Problematik und legt daher Sensitivitätsanalysen zum Gesamtüberleben vor, die den Einfluss von Kortikosteroiden bzw. der Dauer der Therapie mit Zolbetuximab auf das Gesamtüberleben untersuchen sollen. Zum einen führt er eine Analyse durch, in die ausschließlich Patientinnen und Patienten eingingen, die eine Steroidbehandlung während der Studie erhalten haben. Zum anderen berücksichtigt der pU in seinen Sensitivitätsanalysen nur Patientinnen und Patienten mit bestimmter Dauer oder bestimmten kumulativen Dosen der Zolbetuximab-Behandlung. Die Sensitivitätsanalysen sind nicht geeignet, weil durch die Selektion der in die Analysen eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die Aufrechterhaltung der Randomisierung nicht gewährleistet ist. Weiterhin ist unklar, wie häufig, zu welchen Zeitpunkten und in welchen Dosierungen Kortikosteroide bei den ausgewerteten Patientinnen und Patienten eingesetzt wurden. Auch ist unklar, ob in allen in der Sensitivitätsanalyse berücksichtigten Fällen der Einsatz von Kortikosteroiden zur Antiemese erfolgte.

Die unzureichende Antiemese wird bei der Beurteilung der Aussagesicherheit der Studienergebnisse, einschließlich Gesamtüberleben, berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.3.2). Konsequenzen für die Eignung bestimmter Endpunkte für die Nutzenbewertung werden in Abschnitt I 4.3.1 beschrieben.

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 [16]. Auch bei chronischer Sickerblutung soll nach den Empfehlungen der S3-Leitlinie eine palliative Radiotherapie angeboten bzw. erwogen werden [16]. 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 (siehe Abschnitt I 4.3.2).

Molekulare Diagnostik in der Studie GLOW

Gemäß S3-Leitlinien sollen vor dem Einsatz einer palliativen medikamentösen Tumorthherapie bei Adenokarzinomen des Magens und des gastroösophagealen Übergangs der HER2-Status, der PD-L1-Status (CPS), der MSI-Status sowie der CLDN18.2-Status bestimmt werden [16]. Vor Einschluss in die Studie wurde bei allen Patientinnen und Patienten regelhaft nur der HER2-Status und der CLDN18.2-Status bestimmt. Die Testung von Gewebe auf den PD-L1-Status (CPS) erfolgte laut Angaben des pU in Modul 4 A nachträglich. Aus dem Dossier geht nicht hervor, was genau mit nachträglich gemeint ist. So ist unklar, ob zur Testung dieselbe Probe verwendet wurde oder, falls es nicht dieselbe war, zu welchem Zeitpunkt das Testgewebe entnommen wurde. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass zur Testung verwendetes Tumorgewebe vor Krankheitsprogress entnommen wurde und die Ergebnisse der Testung valide sind um den Tumor zu Studienbeginn adäquat zu charakterisieren. Der Aspekt der nachträglichen Bestimmung des PD-L1-Status bleibt daher für die vorliegende Bewertung ohne Konsequenz.

Trotz der Festlegung einer nachträglichen Testung des PD-L1-Status wurde bei einem hohen Anteil an Patientinnen und Patienten keine Testung durchgeführt, oder es liegen keine Angaben zum CPS vor: 90 Patientinnen und Patienten (35,4 % der Gesamtpopulation) im Interventionsarm bzw. 85 (33,6 %) im Vergleichsarm. Diese Patientinnen und Patienten mit unbekanntem CPS berücksichtigt der pU sachgerecht nicht in der von ihm gebildeten Teilpopulation (siehe Abschnitt I 4.2.1). Für das Gesamtüberleben führt der pU eine Sensitivitätsanalyse unter zusätzlichen Einschluss der Population mit unbekanntem CPS durch. Diese ist nicht für Bewertung geeignet, da davon auszugehen ist, dass in diese Analyse ein relevanter Anteil von Patientinnen und Patienten mit $CPS \geq 1$ einging, die von der vorliegenden Fragestellung ($CPS < 1$) nicht umfasst sind.

I 4.2.5 Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere und mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX, Fragestellung 2

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie / Endpunkt	Zolbetuximab + CAPOX N = 84	Placebo + CAPOX N = 88
GLOW		
Behandlungsdauer ^a [Monate] ^b		
Zolbetuximab / Placebo		
Median [Min; Max]	4,8 [< 1; 45,8]	4,3 [< 1; 30,0]
Mittelwert (SD)	8,9 (10,0)	6,5 (6,5)
Oxaliplatin		
Median [Min; Max]	4,2 [< 1; 6,4]	3,8 [< 1; 6,7]
Mittelwert (SD)	3,7 (1,9)	3,5 (2,0)
Capecitabin		
Median [Min; Max]	5,2 [< 1; 38,7]	4,6 [< 1; 29,7]
Mittelwert (SD)	8,3 (8,7)	6,3 (6,2)
Beobachtungsdauer ^a [Monate] ^b		
Gesamtüberleben ^c		
Median [Q1; Q3]	12,0 [6,8; 21,2]	9,5 [4,9; 17,3]
Mittelwert (SD)	15,0 (11,1)	12,4 (10,5)
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30; EORTC QLQ-OG25; Schmerzintensität anhand NRS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		
Median [Q1; Q3]	6,7 [3,4; 15,8]	6,5 [2,8; 11,0]
Mittelwert (SD)	10,3 (10,2)	7,9 (6,9)
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)		
Median [Q1; Q3]	6,7 [3,4; 15,8]	6,5 [2,8; 11,0]
Mittelwert (SD)	10,3 (10,2)	7,9 (6,9)
Nebenwirkungen ^d		
Median [Min; Max]	7,0 [3,5; 14,0]	6,0 [3,2; 11,3]
Mittelwert (SD)	10,5 (9,8)	8,1 (6,6)
a. Angaben beziehen sich jeweils auf die Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten. Angegeben werden nur relevante Abweichungen.		
b. eigene Berechnung (Umrechnung von Tagen in Monate)		
c. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie die Beobachtungsdauer berechnet wurde.		
d. Zeit von der ersten Gabe der Studienmedikation bis zum Datenschnitt, dem Ende der Behandlung mit der Studienmedikation + 90 Tage Follow-up oder bis zum Tod, je nachdem was zuerst eintrat		
Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

In der Studie GLOW waren die medianen Behandlungsdauern für Zolbetuximab mit 4,8 bzw. für Placebo mit 4,3 Monaten zwischen den Studienarmen vergleichbar. Auch bei der Behandlung mit den CAPOX-Komponenten Capecitabin und Oxaliplatin zeigen sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Armen.

Die Beobachtungsdauern für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen waren an die Behandlungsdauer geknüpft und dementsprechend ebenfalls vergleichbar zwischen den Studienarmen.

I 4.2.6 Angaben zu Folgetherapien

Tabelle 11 zeigt, welche erste antineoplastische Folgetherapie Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX, Fragestellung 2 (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Zolbetuximab + CAPOX N = 84	Placebo + CAPOX N = 88
GLOW		
Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Folgetherapie ^b , n (%)	30 (35,7)	38 (43,2)
1. Folgetherapie		
Taxane	14 (46,7)	20 (52,6)
Paclitaxel	8 (26,7)	15 (39,5)
Docetaxel	4 (13,3)	2 (5,3)
nab-Paclitaxel	2 (6,7)	3 (7,9)
Kombinationen von antineoplastischen Mitteln	8 (26,7)	11 (28,9)
Paclitaxel + Ramucirumab	5 (16,7)	4 (10,5)
Calciumfolinat + Fluorouracil + Irinotecanhydrochlorid	2 (6,7)	6 (15,8)
CAPOX	0 (0)	1 (2,6)
andere	1 (3,3)	0 (0)
VEGF/VEGFR (Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor/- Rezeptor)-Inhibitoren	3 (10,0)	8 (21,1)
Ramucirumab	3 (10,0)	8 (21,1)
Topoisomerase-1 (TOP-1)-Inhibitoren	3 (10,0)	3 (7,9)
Irinotecan	3 (10,0)	3 (7,9)

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX, Fragestellung 2 (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Zolbetuximab + CAPOX N = 84	Placebo + CAPOX N = 88
Pyrimidin-Analoga	6 (20,0)	6 (15,8)
Fluorouracil	4 (13,3)	3 (7,9)
S-1	1 (3,3)	2 (5,3)
Capecitabin	0 (0)	1 (2,6)
Gemcitabin	1 (3,3)	0 (0)
platinhaltige Verbindungen	5 (16,7)	2 (5,3)
Cisplatin	2 (6,7)	2 (5,3)
Oxaliplatin	2 (6,7)	0 (0)
Carboplatin	1 (3,3)	0 (0)
PD-1/PD-L1 (Programmed-Cell-Death-1-Rezeptor/ Programmed-Cell-Death-Ligand-1)-Inhibitoren	1 (3,3)	1 (2,6)
Pembrolizumab	1 (3,3)	1 (2,6)
Folsäure-Analoga	0 (0)	1 (2,6)
Methotrexat	0 (0)	1 (2,6)
a. eigene Berechnung; bezogen auf Patientinnen / Patienten, die eine Folgetherapie erhalten haben b. Patientinnen / Patienten können in mehr als einer Wirkstoffklasse gezählt werden, aber höchstens 1-mal innerhalb einer Wirkstoffklasse c. bezogen auf alle randomisierten Patientinnen / Patienten CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; nab: Nanopartikel-Albumin-gebunden; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; S-1: Gimeracil + Oteracilkalium + Tegafur		

In der Studie GLOW waren antineoplastische Folgetherapien nach Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation in beiden Studienarmen ohne Einschränkungen möglich. Insgesamt haben 30 (35,7 %) bzw. 38 (43,2 %) Patientinnen und Patienten eine antineoplastische Folgetherapie erhalten. 28 bzw. 29 Patientinnen und Patienten hatten eine Krankheitsprogression erlitten. Es wird davon ausgegangen, dass der Großteil der Patientinnen mit Krankheitsprogression, für die eine systemische Folgetherapie angezeigt war, diese erhalten hat.

Gemäß S3-Leitlinie stehen für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs nach Progress unter einer platin- und fluoropyrimidinhaltigen Erstlinientherapie mehrere Zweitlinienoptionen zur Verfügung [16]. Für Patientinnen und Patienten mit HER2-negativen Tumoren ohne hochgradige Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) oder defiziente Mismatch-Reparatur (dMMR), wird Paclitaxel in

Kombination mit Ramucirumab empfohlen. Dabei ist bei einer Paclitaxel-Unverträglichkeit auch eine Ramucirumab-Monotherapie möglich. Darüber hinaus werden in den Leitlinien Off-Label-Behandlungen mit Irinotecan, Docetaxel oder Paclitaxel als Optionen für die Zweitlinientherapie genannt. Bei MSI-H- bzw. dMMR-Tumoren, die zuvor noch nicht mit einer PD-1- bzw. PD-L1-gerichteten Immuntherapie behandelt wurden, sollte Pembrolizumab eingesetzt werden.

Maximal erhielten 8 (26,7 %) bzw. 12 (31,6 %) Patientinnen und Patienten die Kombination aus Paclitaxel + Ramucirumab, falls für manche Patientinnen und Patienten beide Wirkstoffe nicht als Kombination, sondern einzeln dokumentiert wurden. Unter Berücksichtigung der Empfehlungen der S3-Leitlinien, wird in beiden Studienarmen der Anteil der Patientinnen mit einer Folgetherapie mit Paclitaxel + Ramucirumab als zu niedrig bewertet.

Pembrolizumab hat jeweils 1 Patientin oder Patient in jedem Studienarm als Folgetherapie erhalten. In den Studienunterlagen finden sich keine Angaben zum MSI-H- bzw. dMMR-Status der Tumore. Ob der Tumorstatus zur Festlegung der Folgetherapie vorlag, ist unbekannt. Aufgrund der generell geringen Prävalenz von etwa 5 % MSI-H- bzw. dMMR-Tumoren im vorliegenden Anwendungsgebiet [16] wird der geringe Einsatz von Pembrolizumab als unkritisch eingeschätzt.

Insgesamt betrachtet bilden die eingesetzten Folgetherapien nicht vollständig die Empfehlungen der S3-Leitlinie ab. Vor dem Hintergrund, dass bereits 22 (41 % aller verstorbenen Patientinnen und Patienten) vs. 33 (49 %) Patientinnen und Patienten vor dem Auftreten der Krankheitsprogression bzw. dem damit verbundenen Einleiten einer Folgetherapie verstorben sind, sowie angesichts des insgesamt geringen Überlebensvorteils der in der S3-Leitlinie empfohlenen Zweitlinientherapien, wird davon ausgegangen, dass die Folgetherapien keine relevante Auswirkung auf die Ergebnisse zum Gesamtüberleben haben.

14.2.7 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX, Fragestellung 2)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
GLOW	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie GLOW als niedrig eingestuft.

I 4.2.8 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU begründet die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext damit, dass die zugelassene Patientenpopulation der Studienpopulation der Studie GLOW entspreche. Zudem sei ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten in europäischen Studienzentren eingeschlossen worden bzw. kaukasischer Abstammung. Auch hinsichtlich der demografischen Charakteristika könne von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden. Die Geschlechterverteilung in der Studie GLOW entspreche laut pU weitgehend der Verteilung bei Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom bzw. Karzinom des gastroösophagealen Übergangs in Deutschland. Das mediane Alter der Patientinnen und Patienten in der Studie GLOW sei zwar niedriger als das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland. Dies sei aus Sicht des pU jedoch dadurch erklärbar, dass insbesondere jüngere Patientinnen und Patienten für eine Behandlung mit Kombinationschemotherapie-Regimen infrage kämen. Insgesamt liege in der für Fragestellung 2 relevanten Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit CPS < 1 der Anteil der Patientinnen und Patienten, die dem deutschen Versorgungskontext entsprächen, in beiden Studienarmen jeweils über 50 %.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

I 4.3 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.3.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik, erhoben mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30)
 - Symptomatik, erhoben mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Oesophago-Gastric 25 (EORTC QLQ-OG25)
 - Schmerzintensität, erhoben mittels einer numerischen Rating Skala (NRS)
 - Gesundheitszustand, erhoben mittels visueller Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - Übelkeit (PT, UE)
 - Erbrechen (PT, UE)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX, Fragestellung 2

Studie	Endpunkte										
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OG25)	Schmerzintensität (NRS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs ^b	Erbrechen (PT, UE)	Übelkeit (PT, UE)	Weitere spezifische UEs ^c
GLOW	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^d	nein ^d	ja
a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 . b. Abbruch mindestens einer Komponente c. Betrachtet wird das folgende Ereignis (codiert nach MedDRA): Appetit vermindert (PT, schweres UE). d. keine geeigneten Daten (siehe nachfolgenden Text) CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittellizenzierung; PT: bevorzugter Begriff; NRS: Numerische Rating Skala; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-OG25: Quality of Life Questionnaire – Oesophago-Gastric 25; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala											

Anmerkungen zu den Endpunkten

EORTC QLQ-OG25

Beim European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Oesophago-Gastric 25 (QLQ-OG25) handelt es sich um ein Zusatzmodul des EORTC QLQ-C30. Es umfasst insgesamt 25 Fragen, welche 6 Multiitem-Skalen und 10 Einzelitems ergeben [17]. EORTC QLQ-OG25 ist im vorliegenden Anwendungsgebiet validiert [18] und wird zur Bewertung der Symptomatik herangezogen.

Vom pU vorgelegte Erhebung der Symptomatik Aufstoßen (engl. Belching, freie Übersetzung)

In Modul 4 A des Dossiers legt der pU neben dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 und dem krankheitsspezifischen Zusatzmodul EORTC QLQ-OG25 auch Auswertungen zu 2 Items vor, die er dem Fragebogen EORTC QLQ-STO22 entnommen hat. Diese fasst der pU im Dossier als Subskala, die die Symptomatik „Belching“ erfassen soll, zusammen. Gesonderte Betrachtung einzelner Items, die aus Fragebögen der EORTC entnommen wurden, ist gemäß Vorgaben der EORTC jedoch nicht vorgesehen. Darüber hinaus wird in der Validierungspublikation zum Fragebogen QLQ-OG25 beschrieben, dass das Item, welches explizit „Belching“ (Aufstoßen) abfragt im Zuge der Entwicklung des Instruments aus dem Fragebogen gestrichen wurde [17]. Das zweite vom pU herangezogene Item der „Belching“-Subskala ist hingegen fast wortgleich bereits im Fragebogen QLQ-OG25 enthalten und stellt daher eine Doppelerhebung dar. Daher werden die vorgelegten Ergebnisse nicht zur Bewertung herangezogen.

Nebenwirkungen (Erbrechen [UE, PT] und Übelkeit [UE, PT]) sowie Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Item „Übelkeit und Erbrechen“)

Übelkeit und Erbrechen sind bekannte Nebenwirkungen von Zolbetuximab, die insbesondere im Zusammenhang mit der 1. Verabreichung auftreten [9]. Wie bereits in Abschnitt I 4.2.4 beschrieben, war die antiemetische Behandlung in beiden Studienarmen jedoch unzureichend. Vor diesem Hintergrund, sind die Auswertungen zu Symptomatik (Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30) sowie den Endpunkten zu Nebenwirkungen Übelkeit (UE, PT) und Erbrechen (UE, PT) nicht sinnvoll interpretierbar und werden daher nicht zur Bewertung herangezogen.

I 4.3.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX, Fragestellung 2

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OG25)	Schmerzintensität (NRS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs ^b	Erbrechen (PT, UE)	Übelkeit (PT, UE)	Weitere spezifische UEs ^c
GLOW	N	H ^d	H ^{e, f}	H ^{e, f}	H ^{e, f}	H ^{e, f}	H ^f	H ^f	N ^g	– ^h	– ^h	H ^f

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .
b. Abbruch mindestens einer Komponente
c. Betrachtet wird das folgende Ereignis (codiert nach MedDRA): Appetit vermindert (PT, schweres UE).
d. Hoher und differenzieller Anteil an nicht-administrativen Zensierungen (Zolbetuximab + CAPOX: 20 % vs. Placebo + CAPOX: 14 %), hoher Anteil davon früh im Studienverlauf; daraus resultierende unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen.
e. im Studienverlauf stark sinkender Rücklauf von Fragebögen
f. unvollständige Beobachtung aus potenziell informativen Gründen
g. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UE von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen.
h. keine geeigneten Daten (siehe Abschnitt I 4.3.1)

CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; NRS: Numerische Rating Skala; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-OG25: Quality of Life Questionnaire – Oesophago-Gastric 25; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

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

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist das hohe Verzerrungspotenzial im hohen und differenziellen Anteil von Zensierungen begründet. Insgesamt wurden im Interventionsarm 20,2 % und im Vergleichsarm 13,6 % der Patientinnen und Patienten für die Überlebensnachverfolgung aus nicht administrativen Gründen zensiert und damit für das Gesamtüberleben nicht vollständig bis zum Datenschnitt nachbeobachtet. Die Mehrzahl der Zensierungen erfolgte aufgrund von Rückzug der Einwilligungserklärung (16,7 % vs. 11,4 % aller randomisierten Patientinnen und Patienten bzw. 82,4 % vs. 83,3 % aller nicht administrativ zensierten). Auffällig ist zudem die Häufung von Zensierungen zu Therapiebeginn, insbesondere im Interventionsarm (siehe auch Kaplan-Meier-Kurve,

Abbildung 1). Es wird davon ausgegangen, dass insbesondere diese frühen Zensierungen durch Rücknahme der Einwilligungserklärungen bedingt sind. 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 (siehe Abschnitt I 4.2.4).

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. Des Weiteren zeigen sich früh und stark sinkende Rücklaufquoten bei allen Fragebogen. Schon zu Beginn des 7. Behandlungszyklus (etwa 4,2 Monate nach Behandlungsbeginn) lagen die Rücklaufquoten im Interventionsarm unter 70 % und im Vergleichsarm unter 60 %.

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 (30 bzw. 90 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation) und eines möglichen Zusammenhangs zwischen Endpunkt und Therapieabbruchgrund unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor.

Für den 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

Die Aussagesicherheit ist für die Ergebnisse der Studie GLOW eingeschränkt. Dies ist durch die bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen nicht adäquat durchgeführte Antiemese sowie Einschränkungen bei der palliativen Bestrahlung begründet (siehe Abschnitt I 4.2.4).

Auf Basis der vorliegenden Informationen aus der Studie GLOW können für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

I 4.3.3 Ergebnisse

Tabelle 15 und Tabelle 16 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Zolbetuximab + CAPOX mit Placebo + CAPOX bei Patientinnen und Patienten mit CPS < 1 zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX, CPS < 1 (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Zolbetuximab + CAPOX		Placebo + CAPOX		Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX
	N	Mediane Zeit ^a bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit ^a bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c
GLOW					
Mortalität					
Gesamtüberleben	84	15,5 [11,8; 19,3] 54 (64,3)	88	12,1 [7,8; 15,4] 67 (76,1)	0,68 [0,47; 0,99] 0,045
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^d)					
Fatigue	84	1,5 [1,0; 2,8] 58 (69,0)	88	1,5 [0,9; 3,5] 56 (63,6)	1,02 [0,69; 1,50] 0,885
Übelkeit und Erbrechen			keine geeigneten Daten ^e		
Schmerz	84	4,4 [3,7; 9,0] 45 (53,6)	88	3,5 [2,1; 5,8] 51 (58,0)	0,79 [0,52; 1,22] 0,288
Dyspnoe	84	6,8 [4,2; 19,7] 38 (45,2)	88	5,3 [4,2; 10,8] 40 (45,5)	0,96 [0,61; 1,53] 0,887
Schlaflosigkeit	84	5,4 [3,0; 13,9] 40 (47,6)	88	4,2 [2,6; 7,8] 39 (44,3)	0,94 [0,59; 1,49] 0,797
Appetitverlust	84	3,4 [1,5; 5,0] 44 (52,4)	88	3,0 [2,2; 6,3] 48 (54,5)	1,05 [0,68; 1,61] 0,842
Verstopfung	84	5,5 [4,4; n. b.] 34 (40,5)	88	4,9 [3,5; 9,2] 41 (46,6)	0,76 [0,47; 1,24] 0,268
Diarrhö	84	6,7 [3,2; 27,2] 35 (41,7)	88	2,9 [2,3; 18,9] 42 (47,7)	0,79 [0,49; 1,26] 0,309

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX, CPS < 1 (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Zolbetuximab + CAPOX		Placebo + CAPOX		Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX
	N	Mediane Zeit ^a bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit ^a bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c
Symptomatik (EORTC QLQ-OG25 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^d)					
Dysphagie	84	3,9 [1,6; 8,0] 46 (54,8)	88	6,4 [3,5; 11,7] 40 (45,5)	1,17 [0,74; 1,82] 0,494
Essenseinschränkungen	84	7,6 [3,4; 22,7] 38 (45,2)	88	7,9 [5,0; 27,2] 36 (40,9)	1,03 [0,64; 1,67] 0,902
Reflux	84	3,6 [2,0; 6,5] 45 (53,6)	88	4,8 [3,4; 9,2] 40 (45,5)	1,16 [0,73; 1,84] 0,502
Odynophagie	84	7,4 [4,7; n. b.] 31 (36,9)	88	5,1 [2,6; 9,2] 42 (47,7)	0,66 [0,40; 1,08] 0,092
Schmerzen und Unwohlsein	84	7,3 [4,3; 15,7] 39 (46,4)	88	4,6 [2,6; 6,7] 44 (50,0)	0,69 [0,44; 1,09] 0,111
Angstzustände	84	3,3 [1,5; 5,1] 44 (52,4)	88	3,4 [2,1; 6,3] 40 (45,5)	1,12 [0,70; 1,77] 0,646
Essen vor Anderen	84	15,8 [7,6; 17,7] 31 (36,9)	88	9,2 [6,4; n. b.] 28 (31,8)	0,96 [0,56; 1,64] 0,856
trockener Mund	84	4,9 [2,6; 22,6] 39 (46,4)	88	3,0 [2,1; 6,6] 44 (50,0)	0,81 [0,52; 1,28] 0,361
Geschmacksprobleme	84	3,5 [2,8; 4,5] 49 (58,3)	88	3,0 [1,5; 5,3] 50 (56,8)	1,01 [0,66; 1,53] 0,949
Körperbild	84	6,7 [3,3; 16,4] 36 (42,9)	88	5,0 [2,7; 11,7] 40 (45,5)	0,87 [0,54; 1,40] 0,587
Schwierigkeiten beim Schlucken von Speichel	84	11,3 [4,9; 19,8] 36 (42,9)	88	18,9 [14,8; n. b.] 23 (26,1)	1,69 [0,98; 2,92] 0,056
Erstickungsanfälle beim Schlucken	84	15,5 [6,9; n. b.] 26 (31,0)	88	n. b. [9,17; n. b.] 23 (26,1)	1,05 [0,59; 1,88] 0,855
Schwierigkeiten beim Husten	84	9,5 [5,1; 13,5] 38 (45,2)	88	14,1 [10,0; 19,7] 29 (33,0)	1,46 [0,88; 2,42] 0,145
Schwierigkeiten beim Sprechen	84	12,4 [7,4; n. b.] 30 (35,7)	88	14,8 [6,4; n. b.] 26 (29,5)	1,15 [0,67; 1,97] 0,617
Gewichtsverlust	84	6,9 [3,2; 17,0] 38 (45,2)	88	6,3 [2,2; n. b.] 36 (40,9)	0,90 [0,56; 1,44] 0,678
Haarausfall	84	23,0 [4,6; n. b.] 10 (11,9)	88	6,7 [1,5; n. b.] 8 (9,1)	0,41 [0,13; 1,26] 0,108

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX, CPS < 1 (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Zolbetuximab + CAPOX		Placebo + CAPOX		Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX
	N	Mediane Zeit ^a bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit ^a bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c
Schmerzintensität (NRS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^f)	84	6,4 [3,0; 9,2] 47 (56,0)	88	9,2 [4,2; n. b.] 34 (38,6)	1,36 [0,86; 2,16] 0,179
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^g)	84	13,9 [7,2; 20,8] 32 (38,1)	88	6,5 [4,2; n. b.] 35 (39,8)	0,81 [0,49; 1,35] 0,418
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^d					
Globaler Gesundheitsstatus	84	6,3 [3,2; 10,6] 47 (56,0)	88	5,0 [3,0; 7,2] 46 (52,3)	0,96 [0,62; 1,48] 0,876
körperliche Funktion	84	3,9 [2,2; 5,5] 50 (59,5)	88	5,3 [2,9; 9,2] 42 (47,7)	1,31 [0,85; 2,00] 0,213
Rollenfunktion	84	2,2 [1,6; 4,5] 55 (65,5)	88	3,2 [1,5; 4,9] 49 (55,7)	1,14 [0,76; 1,70] 0,529
emotionale Funktion	84	6,8 [3,7; 10,9] 43 (51,2)	88	5,8 [3,2; 7,9] 47 (53,4)	0,97 [0,62; 1,52] 0,889
kognitive Funktion	84	3,2 [1,6; 5,9] 51 (60,7)	88	5,1 [4,0; 8,9] 42 (47,7)	1,33 [0,86; 2,03] 0,185
soziale Funktion	84	4,4 [1,5; 8,5] 47 (56,0)	88	4,4 [2,5; 6,0] 47 (53,4)	0,91 [0,60; 1,39] 0,677
a. Brookmeyer-Crowley-Methode b. HR und 95 %-KI: Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach Region (Asien vs. Nicht-Asien), Anzahl der Organe mit Metastasen (0–2 vs. ≥ 3) und vorheriger Gastrektomie (ja vs. nein) c. stratifizierter Log-Rank-Test d. Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). e. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.3.1 f. Eine Zunahme des Scores um ≥ 2 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 10). g. Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; NRS: Numerische Rating Skala; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-OG25: Quality of Life Questionnaire – Oesophago-Gastric Module; QLQ-STO22: Quality of Life Questionnaire – Gastric Cancer Module; VAS: visuelle Analogskala					

Tabelle 16: Ergebnisse (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX, Fragestellung 2

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Zolbetuximab + CAPOX		Placebo + CAPOX		Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
GLOW					
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	83	82 (98,8)	87	84 (96,6)	–
SUEs	83	45 (54,2) ^c	87	45 (51,7) ^c	1,05 [0,79; 1,39]; 0,794
schwere UEs ^d	83	64 (77,1)	87	57 (65,5)	1,18 [0,97; 1,43]; 0,106
Abbruch wegen UEs ^e	83	26 (31,3) ^c	87	22 (25,3) ^c	1,24 [0,77; 2,01]; 0,530
Erbrechen (PT, UE)			keine geeigneten Daten ^f		
Übelkeit (PT, UE)			keine geeigneten Daten ^f		
Appetit vermindert (PT, schweres UE)	83	5 (6,0)	87	0 (0)	11,52 [0,64; 205,20] 0,021 ^g
a. Berechnung über Vierfeldertafel; im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet b. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [19]) c. In der Studie GLOW sollte die Progression der Grunderkrankung nicht dokumentiert werden. Es ist unklar, wieso dennoch einzelne Ereignisse als SUEs bzw. Abbrüche wegen UEs dokumentiert wurden (siehe Tabelle 22 und Tabelle 23). Aufgrund der niedrigen Ereigniszahlen wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass dies einen Einfluss auf die Ergebnisse hat. d. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 e. Abbruch mindestens einer Komponente f. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.3.1 g. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt I 4.3.2).

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.

Vom pU vorgelegte Metaanalyse der Studien GLOW und SPOTLIGHT

Der pU legt für das Gesamtüberleben ergänzend eine Metaanalyse vor, die Teilpopulationen mit CPS < 1 aus den Studien GLOW und SPOTLIGHT umfasst. Diese Analyse ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, weil in der Studie SPOTLIGHT eine Vergleichstherapie (Placebo + mFOLFOX6) eingesetzt wurde, die keiner der vom G-BA festgelegten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.

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 (siehe Abschnitt I 4.3.1). 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 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.

I 4.3.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (≤ 65 vs. > 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)

Für das Merkmal Krankheitsschwere wurden in der Studie GLOW keine geeigneten Subgruppenmerkmale prädefiniert.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Subgruppenergebnisse, bei denen sich das Ausmaß zwischen den Subgruppen nicht unterscheidet, werden nicht dargestellt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 17 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Subgruppenergebnissen sind in I Anhang B dargestellt

Tabelle 17: Subgruppen (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX, Fragestellung 2

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Zolbetuximab + CAPOX		Placebo + CAPOX		Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX	
	N	Mediane Zeit ^a bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit ^a bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
GLOW						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^d)						
Alter						
≤ 65 Jahre	60	5,82 [1,51; 15,44] 32 (53,3)	60	2,83 [1,45; 4,96] 38 (63,3)	0,71 [0,44; 1,15]	0,170
> 65 Jahre	24	1,58 [0,85; 9,23] 15 (62,5)	28	7,85 [2,33; n. b.] 9 (32,1)	2,35 [1,02; 5,40]	0,038
Gesamt					Interaktion ^e :	0,016
a. Brookmeyer-Crowley-Methode b. HR und 95 %-KI: nicht stratifizierte Cox-Regressionsmodell c. nicht stratifizierter Log-Rank-Test d. Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). e. Log-binominal-Regressionsmodell mit Termen für Behandlung, Subgruppe und der Interaktion aus Subgruppe und Behandlung. CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Soziale Funktion (EORTC QLQ-C30)

Für die Skala soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 liegt eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter vor.

Für Patientinnen und Patienten mit Alter > 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Zolbetuximab + CAPOX im Vergleich zu Placebo + CAPOX. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden für Zolbetuximab + CAPOX im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe.

Für Patientinnen und Patienten mit Alter ≤ 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zolbetuximab + CAPOX für diese Patientengruppe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 4.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [20].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 4.4.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt I 4.3 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Zolbetuximab + CAPOX vs. CAPOX, CPS < 1 (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Zolbetuximab + CAPOX vs. CAPOX Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	15,5 vs. 12,1 HR: 0,68 [0,47; 0,99]; p = 0,045 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität KI _o < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Zolbetuximab + CAPOX vs. CAPOX, CPS < 1 (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Zolbetuximab + CAPOX vs. CAPOX Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)		
Fatigue	1,5 vs. 1,5 HR: 1,02 [0,69; 1,50]; p = 0,885	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerz	4,4 vs. 3,5 HR: 0,79 [0,52; 1,22]; p = 0,288	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	6,8 vs. 5,3 HR: 0,96 [0,61; 1,53]; p = 0,887	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	5,4 vs. 4,2 HR: 0,94 [0,59; 1,49]; p = 0,797	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	3,4 vs. 3,0 HR: 1,05 [0,68; 1,61]; p = 0,842	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung	5,5 vs. 4,9 HR: 0,76 [0,47; 1,24]; p = 0,268	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	6,7 vs. 2,9 HR: 0,79 [0,49; 1,26]; p = 0,309	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (EORTC QLQ-OG25 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)		
Dysphagie	3,9 vs. 6,4 HR: 1,17 [0,74; 1,82]; p = 0,494	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Essenseinschränkungen	7,6 vs. 7,9 HR: 1,03 [0,64; 1,67]; p = 0,902	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Reflux	3,6 vs. 4,8 HR: 1,16 [0,73; 1,84]; p = 0,502	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Zolbetuximab + CAPOX vs. CAPOX, CPS < 1 (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Zolbetuximab + CAPOX vs. CAPOX Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Odynophagie	7,4 vs. 5,1 HR: 0,66 [0,40; 1,08]; p = 0,092	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen und Unwohlsein	7,3 vs. 4,6 HR: 0,69 [0,44; 1,09]; p = 0,111	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Angstzustände	3,3 vs. 3,4 HR: 1,12 [0,70; 1,77]; p = 0,646	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
essen vor Anderen	15,8 vs. 9,2 HR: 0,96 [0,56; 1,64]; p = 0,856	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
trockener Mund	4,9 vs. 3,0 HR: 0,81 [0,52; 1,28]; p = 0,361	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Geschmacksprobleme	3,5 vs. 3,0 HR: 1,01 [0,66; 1,53]; p = 0,949	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Körperbild	6,7 vs. 5,0 HR: 0,87 [0,54; 1,40]; p = 0,587	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schwierigkeiten beim Schlucken von Speichel	11,3 vs. 18,9 HR: 1,69 [0,98; 2,92]; p = 0,056	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Erstickungsanfälle beim Schlucken	15,5 vs. n.b. HR: 1,05 [0,59; 1,88]; p = 0,855	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schwierigkeiten beim Husten	9,5 vs. 14,1 HR: 1,46 [0,88; 2,42]; p = 0,145	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schwierigkeiten beim Sprechen	12,4 vs. 14,8 HR: 1,15 [0,67; 1,97]; p = 0,617	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gewichtsverlust	6,9 vs. 6,3 HR: 0,90 [0,56; 1,44]; p = 0,678	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Zolbetuximab + CAPOX vs. CAPOX, CPS < 1 (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Zolbetuximab + CAPOX vs. CAPOX Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Haarausfall	23,0 vs. 6,7 HR: 0,41 [0,13; 1,26]; p = 0,108	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzintensität (NRS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)	6,4 vs. 9,2 HR: 1,36 [0,86; 2,16]; p = 0,179	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)	13,9 vs. 6,5 HR: 0,81 [0,49; 1,35]; p = 0,418	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung		
globaler Gesundheitsstatus	6,3 vs. 5,0 HR: 0,96 [0,62; 1,48]; p = 0,876	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	3,9 vs. 5,3 HR: 1,31 [0,85; 2,00]; p = 0,213	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	2,2 vs. 3,2 HR: 1,14 [0,76; 1,70]; p = 0,529	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	6,8 vs. 5,8 HR: 0,97 [0,62; 1,52]; p = 0,889	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	3,2 vs. 5,1 HR: 1,33 [0,86; 2,03]; p = 0,185	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion Alter		
≤ 65 Jahre	5,8 vs. 2,8 HR: 0,71 [0,44; 1,15]; p = 0,170	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
> 65 Jahre	1,6 vs. 7,9 HR: 2,35 [1,02; 5,40] HR: 0,43 [0,19; 0,98] ^d ; p = 0,038 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität KI ₀ < 1,0 geringerer Nutzen, Ausmaß: gering

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Zolbetuximab + CAPOX vs. CAPOX, CPS < 1 (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Zolbetuximab + CAPOX vs. CAPOX Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen		
SUEs	54,2 % vs. 51,7 % RR: 1,05 [0,79; 1,39]; p = 0,794	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	77 % vs. 66 % RR: 1,18 [0,97; 1,43]; p = 0,106	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	31 % vs. 25 % RR: 1,24 [0,77; 2,01]; p = 0,530	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erbrechen (PT, UE)	keine geeigneten Daten ^c	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Übelkeit (PT, UE)	keine geeigneten Daten ^c	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Appetit vermindert (PT, schweres UE)	6 % vs. 0 % RR: 11,52 [0,64; 205,20] RR: 0,09 [< 0,01; 1,56] ^d ; p = 0,021	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 1 < KI _o , p < 0,05 höherer Schaden, Ausmaß: gering ^e
a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.3.1 d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens e. Diskrepanz zwischen KI und p-Wert. Für die Ableitung des Zusatznutzens ist das Ergebnis des statistischen Tests (p-Wert) maßgeblich. Das Ausmaß wird als gering eingestuft. CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; KI_u: untere Grenze des Konfidenzintervalls; NRS: Numerische Rating Skala; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-OG25: Quality of Life Questionnaire – Oesophago-Gastric Module; QLQ-STO22: Quality of Life Questionnaire – Gastric Cancer Module; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

I 4.4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 19 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Zolbetuximab + CAPOX vs. CAPOX, Fragestellung 2

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
Mortalität ▪ Gesamtüberleben: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering	
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
	gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ soziale Funktion ▫ Alter > 65 Jahre Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering ▪ schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▫ spezifische UEs (schwere UEs): Appetit vermindert: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen (bestimmt mittels EORTC QLQ-OG25), Übelkeit (UE, PT) und Erbrechen (UE, PT) liegen keine geeigneten Daten vor.	
CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; PT: Preferred Term; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; UE: Unerwünschtes Ereignis	

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. Auf der negativen Seite steht beim Endpunkt Soziale Funktion in der Subgruppe der Patientinnen und Patienten > 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen 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 gastroösophagealen Übergangs mit CLDN18.2-positiven Tumoren mit einer PD-L1-Expression von < 1 (CPS) einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Zolbetuximab + CAPOX im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der in seinem Dossier einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

I 5.1 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 20 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Imlunestrant im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 20: 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. CPS: Combined Positive Score; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; S-1: Kombinationspräparat aus Tegafur, Gimeracil und Oteracil			

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

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Astellas Pharma Europe BV. Vyloy™ 100 mg/300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation. 2026. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
3. CHEPLAPHARM Arzneimittel. Xeloda 150 mg/-500 mg Filmtabletten [online]. 2022 [Zugriff: 15.07.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/023914/xeloda-150-mg-500-mg-filmtabletten?query=capeci>.
4. Sanofi. ELOXATIN® 5 mg/ml Konzentrat [online]. 2025 [Zugriff: 15.07.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/009469/eloxatin-r-5-mg-ml-konzentrat>.
5. Astellas Pharma Global Development I. Clinical Study Report: 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 - GLOW. 2024.
6. Astellas Pharma Global Development I. ClinicalTrials.gov: NCT03653507. A 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 (GLOW). 2026. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03653507>.
7. Astellas Pharma Global Development I. CTIS: 2024-511648-16-00. 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. 2025. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511648-16-00>.
8. Astellas Pharma Global Development I. EUCTR: 2018-000519-26. 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. 0000. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000519-26.

9. Shah MA, Shitara K, Ajani JA et al. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial. *Nat Med* 2023; 29(8): 2133-2141. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02465-7>.
10. Gemeinsamer B. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Zolbetuximab (Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, HER2-negativ, Erstlinie, Kombination mit fluoropyrimidin- und platinhaltiger Chemotherapie). 2024. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1145/>.
11. Astellas Pharma Global Development I. A Phase 3, Global, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Efficacy Study of Zolbetuximab (IMAB362) Plus mFOLFOX6 Compared With Placebo Plus mFOLFOX6 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. 2018. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03504397>.
12. Shitara K, Lordick F, Bang Y-J 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. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)00620-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)00620-7).
13. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Antiemesis [online]. 2026 [Zugriff: 14.07.2026]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf.
14. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und O. Antiemese bei medikamentöser Tumorthherapie. 2021. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/antiemese-bei-medikamentoeser-tumorthherapie/@@guideline/html/index.html>.
15. Shimozaki K, Ooki A, Yamahata Y et al. Managing zolbetuximab-induced nausea and vomiting: a proposal for a pragmatic approach in clinical practice. *ESMO Gastrointest Oncol* 2025; 7: 100128. <https://doi.org/10.1016/j.esmogo.2024.100128>.
16. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V DKeVuDK. S3-Leitlinie Magenkarzinom–Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs, Langversion 3.1, AWMF Registernummer: 032-009OL. 2025. URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/magenkarzinom/>.
17. Lagergren P, Fayers P, Conroy T et al. Clinical and psychometric validation of a questionnaire module, the EORTC QLQ-OG25, to assess health-related quality of life in patients with cancer of the oesophagus, the oesophago-gastric junction and the stomach. *Eur J Cancer* 2007; 43(14): 2066-2073. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2007.07.005>.

18. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EORTC Quality of Life Questionnaire – Oesophago-Gastric 25 (QLQ-OG25) [online]. 2007 [Zugriff: 14.07.2026]. URL: <https://qol.eortc.org/questionnaire/qlq-og25/>.
19. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 8.0 [online]. 2025 [Zugriff: 07.01.2026]. URL: https://doi.org/10.60584/Allgemeine-Methoden_V8.0.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Zolbetuximab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
AREA[BasicSearch](zolbetuximab OR claudiximab OR IMAB-362)

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
zolbetuximab* OR claudiximab* OR IMAB362 OR IMAB-362 OR (IMAB 362)

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
zolbetuximab, claudiximab, IMAB-362, IMAB-362 [Contain any of these terms]

I Anhang B Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven) der Fragestellung 2

I Anhang B.1 Mortalität

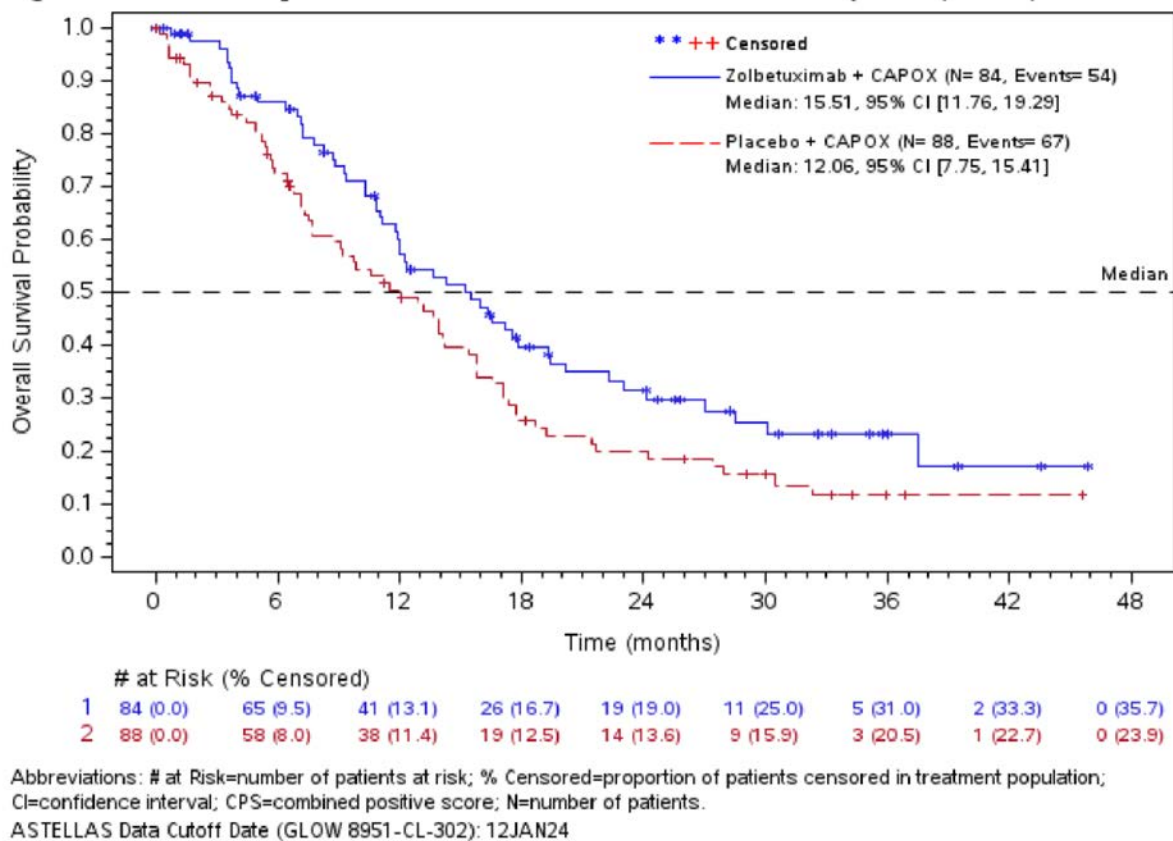
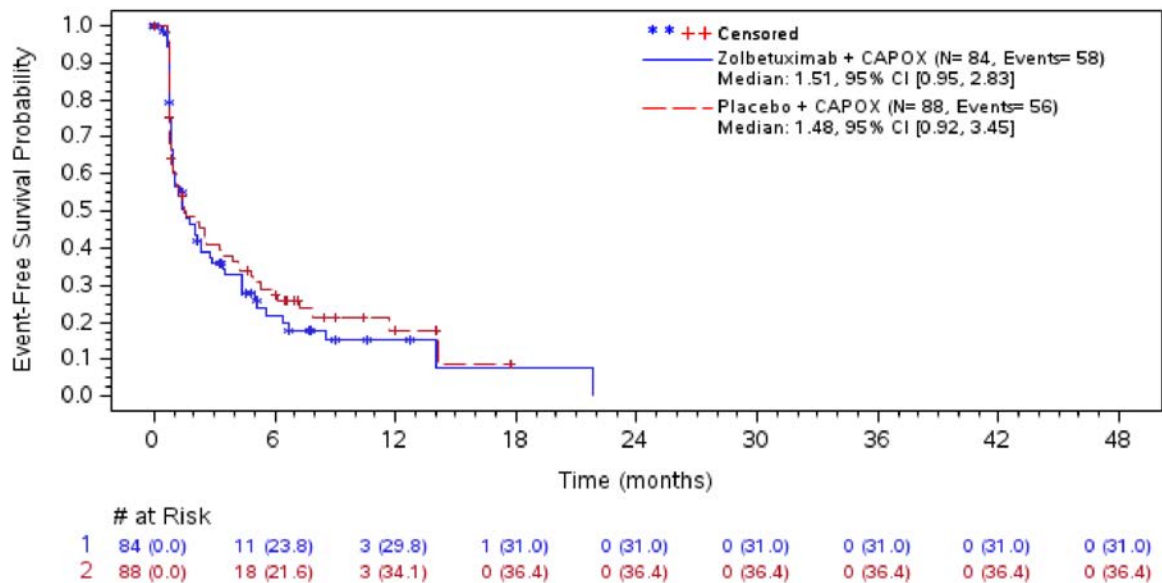


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2)

I Anhang B.2 Morbidität

I Anhang B.2.1 Symptomatik



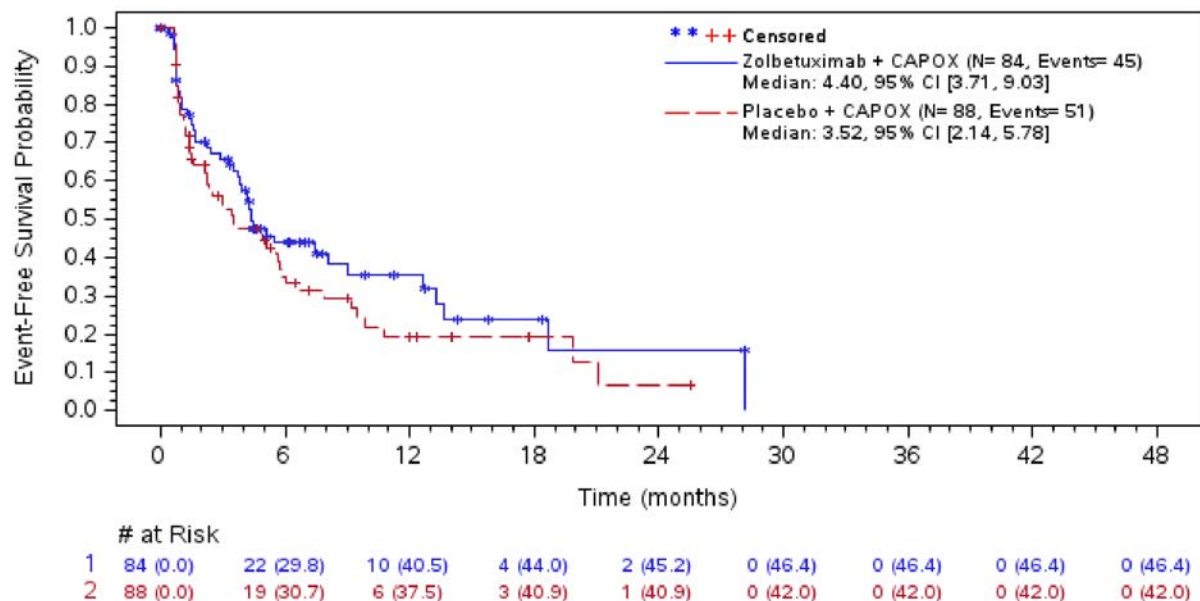
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CPS=combined positive score; EORTC QLQ-C30= european organisation for research and treatment of cancer quality of life questionnaire; MD=minimally important difference; N=number of patients; NC=not calculated.

Note: Time to first deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point increase. Censoring date is date of last available assessment of the parameter.

Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

ASTELLAS Data Cutoff Date (GLOW 8951-CL-302): 12JAN24

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2)



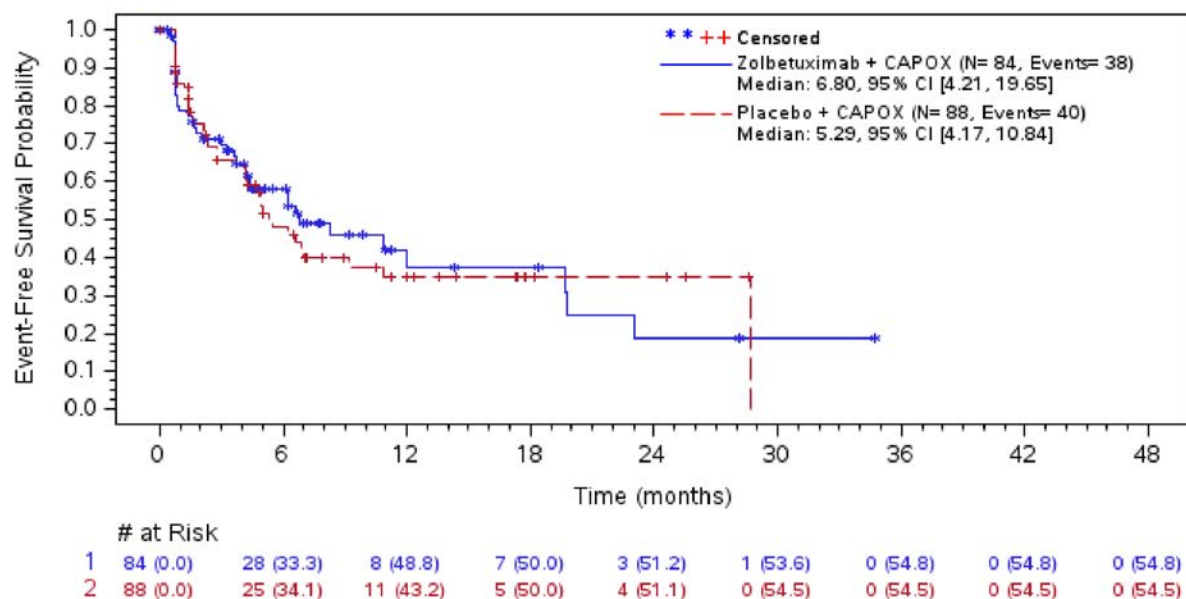
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CPS=combined positive score; EORTC QLQ-C30= european organisation for research and treatment of cancer quality of life questionnaire; MD=minimally important difference; N=number of patients; NC=not calculated.

Note: Time to first deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point increase. Censoring date is date of last available assessment of the parameter.

Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

ASTELLAS Data Cutoff Date (GLOW 8951-CL-302): 12JAN24

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerz (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2)



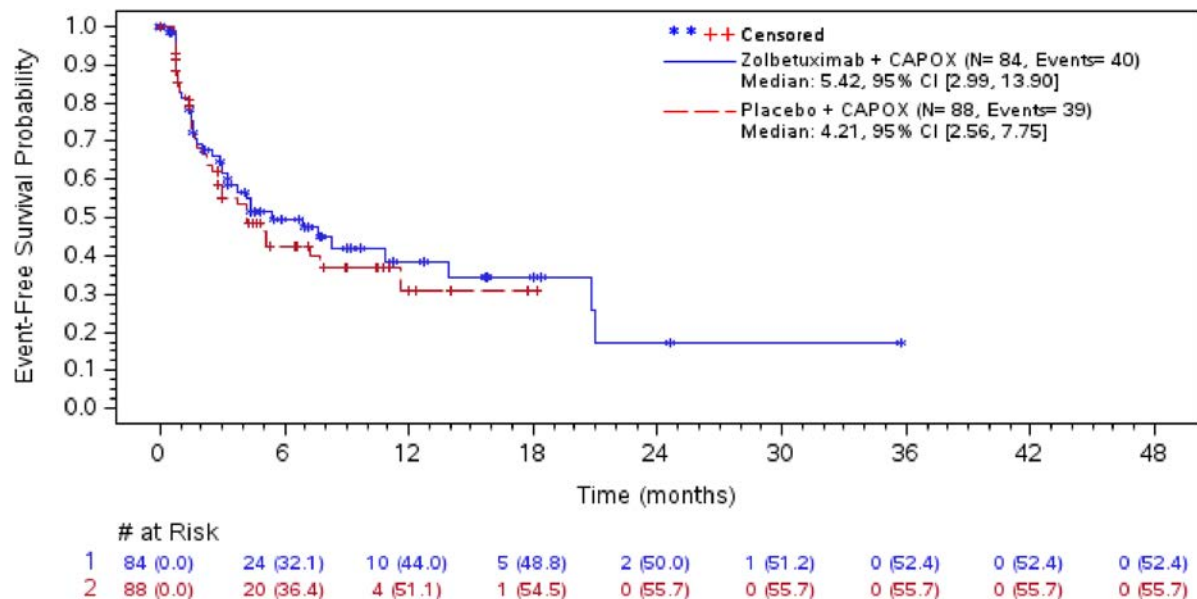
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CPS=combined positive score; EORTC QLQ-C30= european organisation for research and treatment of cancer quality of life questionnaire; MD=minimally important difference; N=number of patients; NC=not calculated.

Note: Time to first deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point increase. Censoring date is date of last available assessment of the parameter.

Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

ASTELLAS Data Cutoff Date (GLOW 8951-CL-302): 12JAN24

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2)



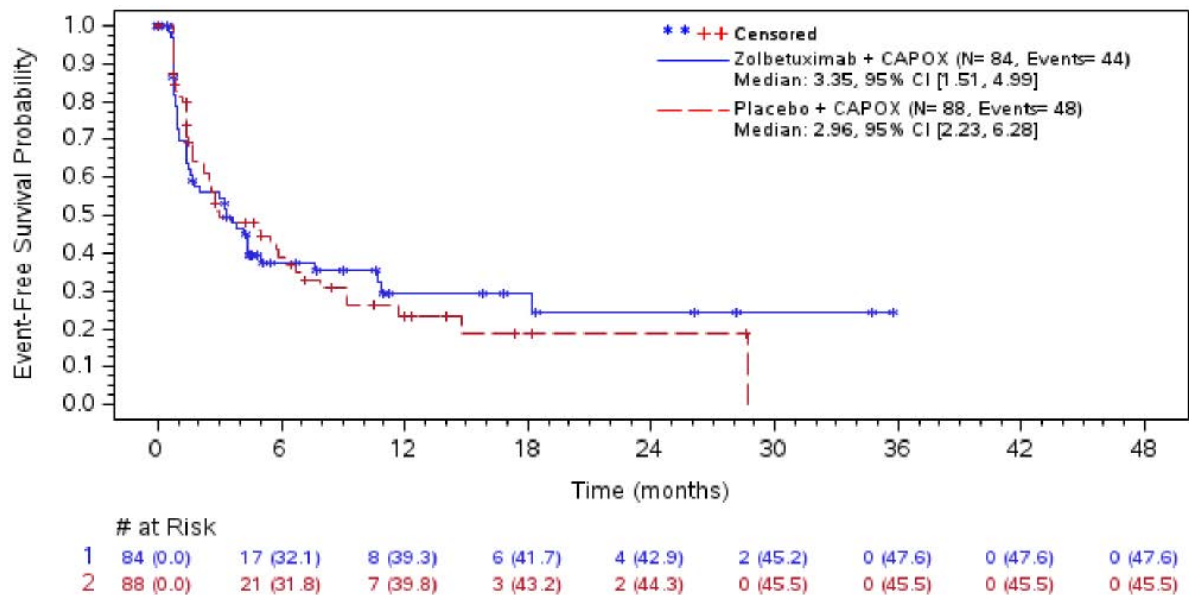
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CPS=combined positive score; EORTC QLQ-C30= european organisation for research and treatment of cancer quality of life questionnaire; MD=minimally important difference; N=number of patients; NC=not calculated.

Note: Time to first deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point increase. Censoring date is date of last available assessment of the parameter.

Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

ASTELLAS Data Cutoff Date (GLOW 8951-CL-302): 12JAN24

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2)



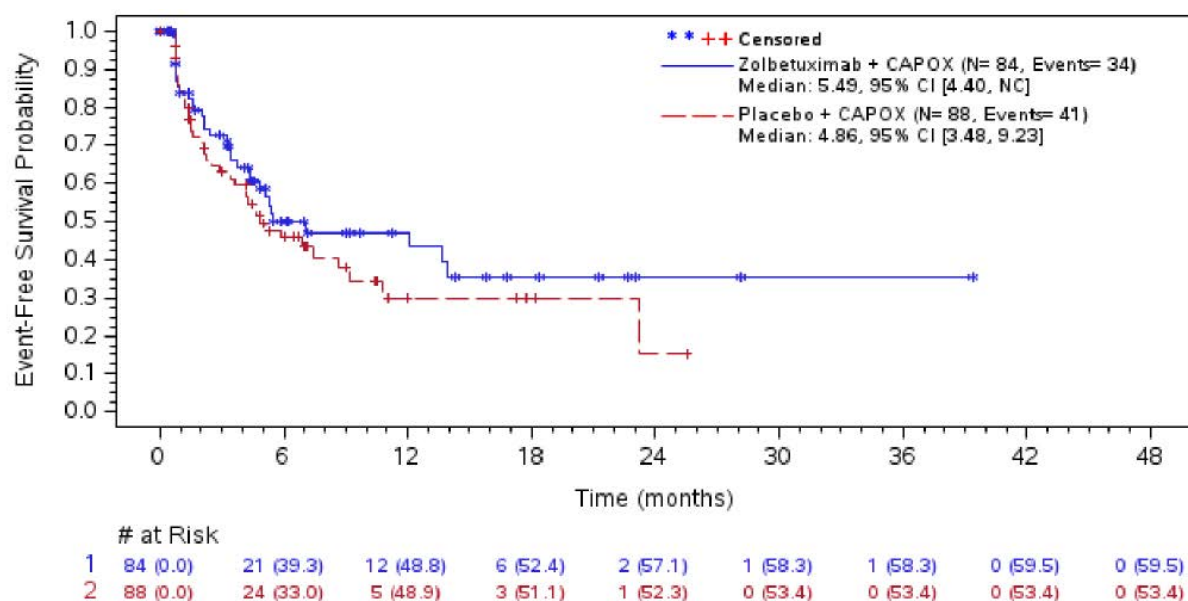
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CPS=combined positive score; EORTC QLQ-C30= european organisation for research and treatment of cancer quality of life questionnaire; MD=minimally important difference; N=number of patients; NC=not calculated.

Note: Time to first deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point increase. Censoring date is date of last available assessment of the parameter.

Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

ASTELLAS Data Cutoff Date (GLOW 8951-CL-302): 12JAN24

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2)



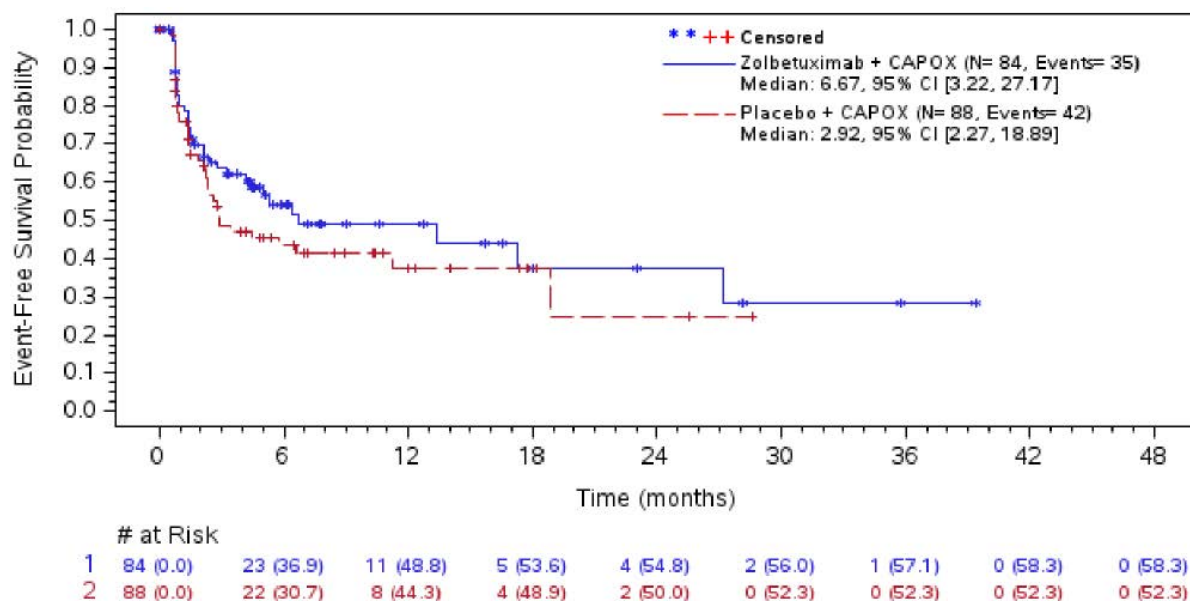
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CPS=combined positive score; EORTC QLQ-C30= european organisation for research and treatment of cancer quality of life questionnaire; MD=minimally important difference; N=number of patients; NC=not calculated.

Note: Time to first deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point increase. Censoring date is date of last available assessment of the parameter.

Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

ASTELLAS Data Cutoff Date (GLOW 8951-CL-302): 12JAN24

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2)



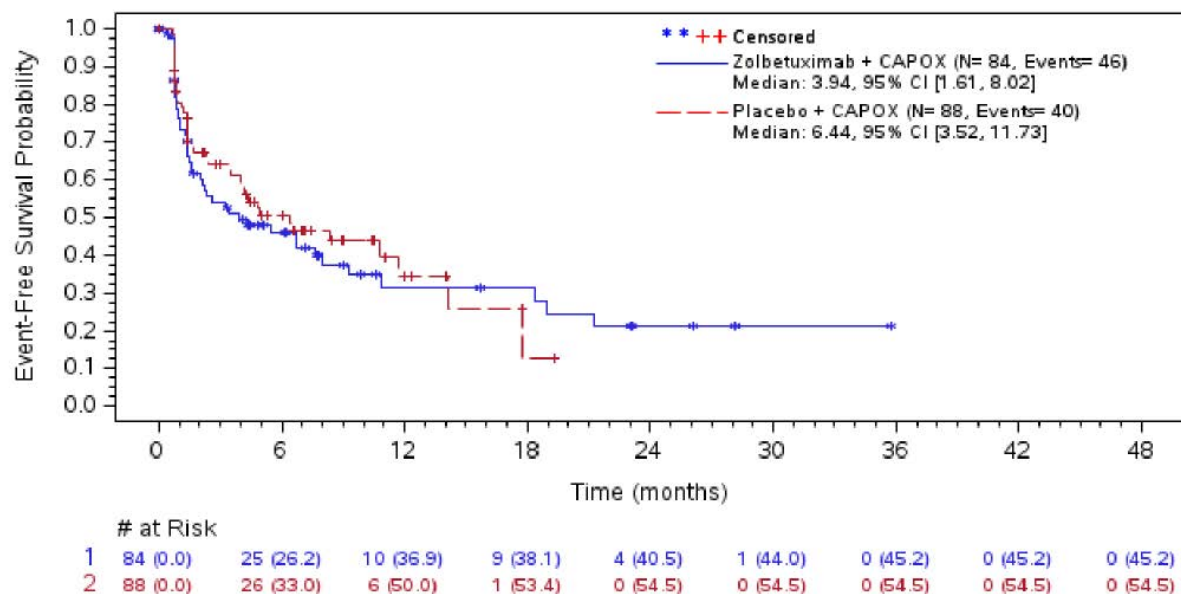
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CPS=combined positive score; EORTC QLQ-C30= european organisation for research and treatment of cancer quality of life questionnaire; MD=minimally important difference; N=number of patients; NC=not calculated.

Note: Time to first deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point increase. Censoring date is date of last available assessment of the parameter.

Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

ASTELLAS Data Cutoff Date (GLOW 8951-CL-302): 12JAN24

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2)



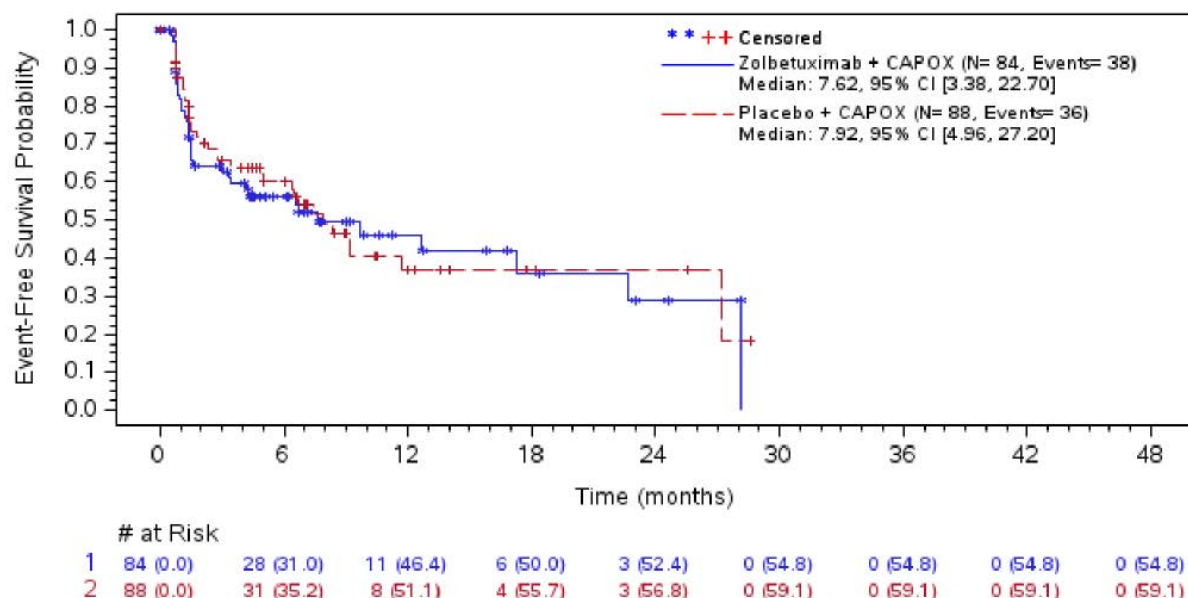
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CPS=combined positive score; EORTC QLQ-OG25=european organisation for research and treatment of cancer oesophago-gastric module 25; MD=minimally important difference; N=number of patients; NC=not calculated.

Note: Time to first deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point increase. Censoring date is date of last available assessment of the parameter.

Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

ASTELLAS Data Cutoff Date (GLOW 8951-CL-302): 12JAN24

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dysphagie (EORTC QLQ-OG25, Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2)



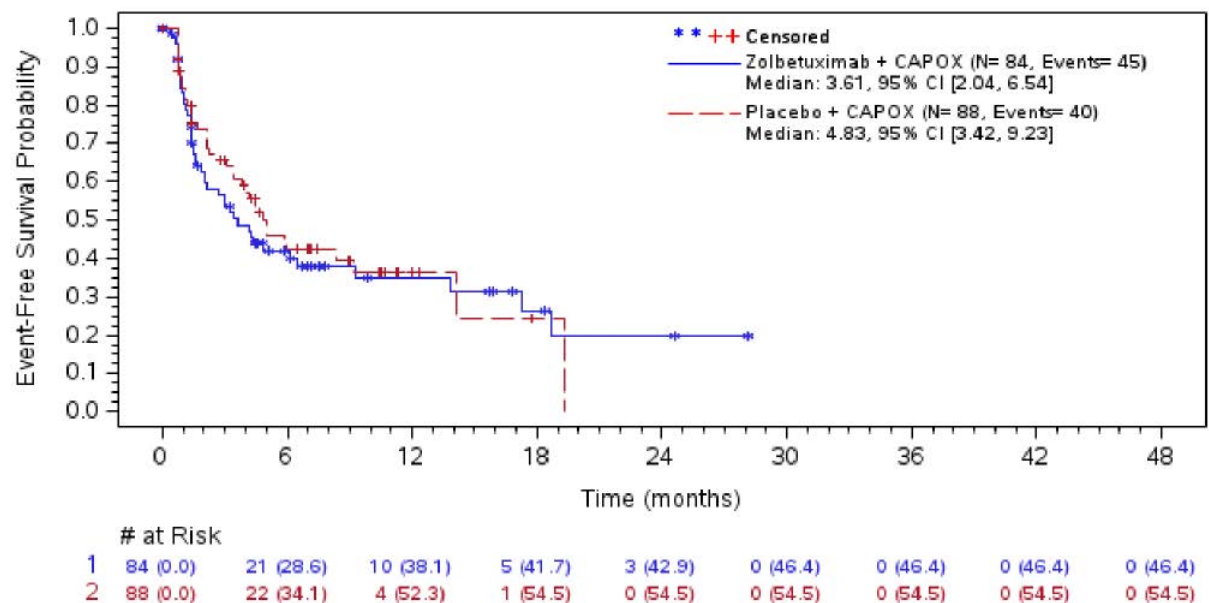
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CPS=combined positive score; EORTC QLQ-OG25=european organisation for research and treatment of cancer oesophago-gastric module 25; MD=minimally important difference; N=number of patients; NC=not calculated.

Note: Time to first deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point increase. Censoring date is date of last available assessment of the parameter.

Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

ASTELLAS Data Cutoff Date (GLOW 8951-CL-302): 12JAN24

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Essenseinschränkungen (EORTC QLQ-OG25, Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2)



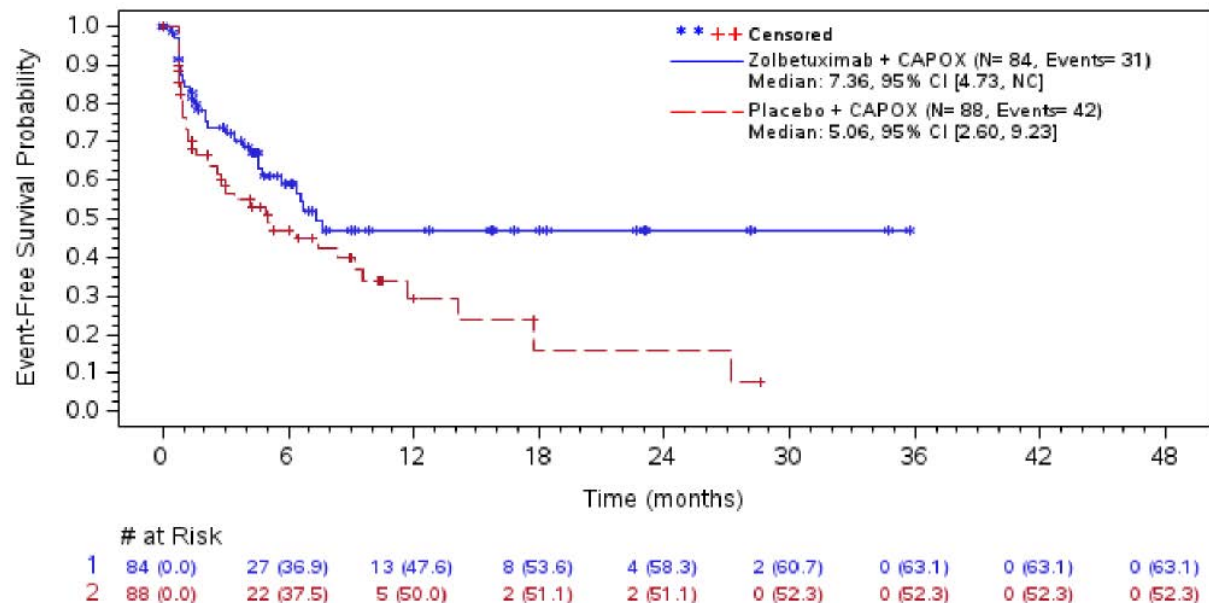
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CPS=combined positive score; EORTC QLQ-OG25=european organisation for research and treatment of cancer oesophago-gastric module 25; MD=minimally important difference; N=number of patients; NC=not calculated.

Note: Time to first deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point increase. Censoring date is date of last available assessment of the parameter.

Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

ASTELLAS Data Cutoff Date (GLOW 8951-CL-302): 12JAN24

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Reflux (EORTC QLQ-OG25, Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2)



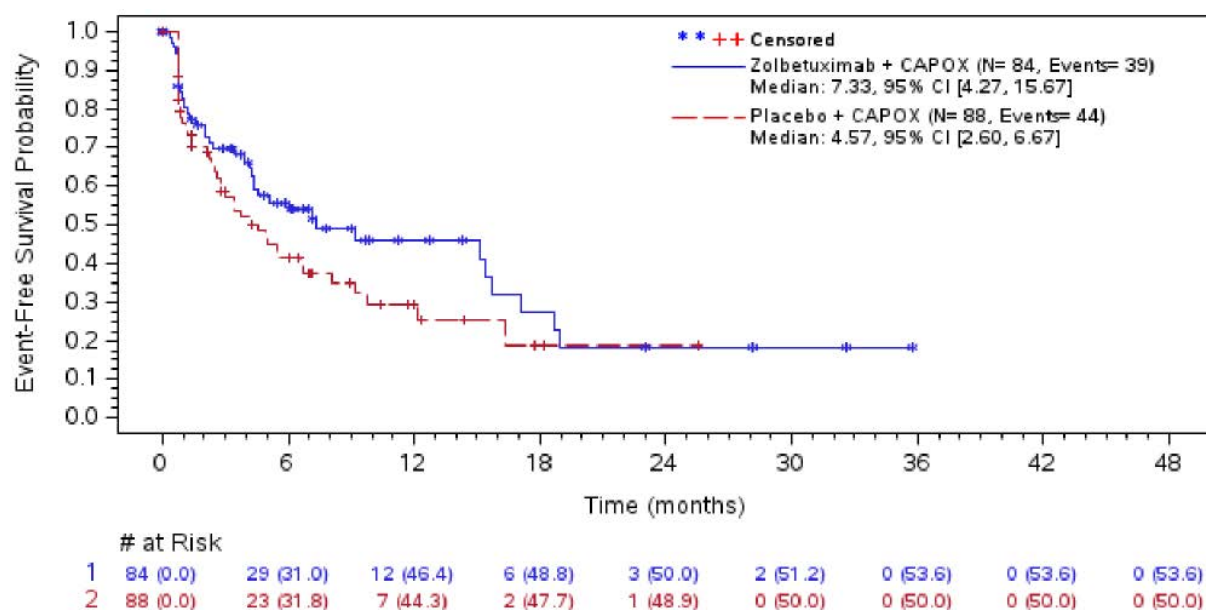
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CPS=combined positive score; EORTC QLQ-OG25=european organisation for research and treatment of cancer oesophago-gastric module 25; MD=minimally important difference; N=number of patients; NC=not calculated.

Note: Time to first deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point increase. Censoring date is date of last available assessment of the parameter.

Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

ASTELLAS Data Cutoff Date (GLOW 8951-CL-302): 12JAN24

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Odynophagie (EORTC QLQ-OG25, Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2)



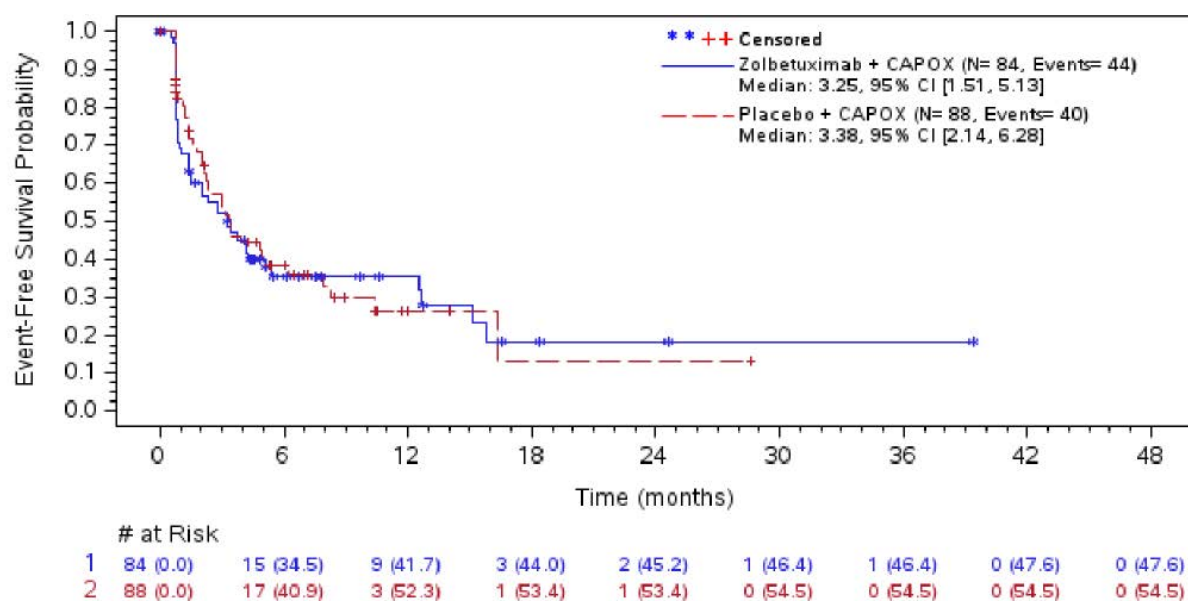
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CPS=combined positive score; EORTC QLQ-OG25=european organisation for research and treatment of cancer oesophago-gastric module 25; MD=minimally important difference; N=number of patients; NC=not calculated.

Note: Time to first deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point increase. Censoring date is date of last available assessment of the parameter.

Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

ASTELLAS Data Cutoff Date (GLOW 8951-CL-302): 12JAN24

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen und Unwohlsein (EORTC QLQ-OG25, Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2)



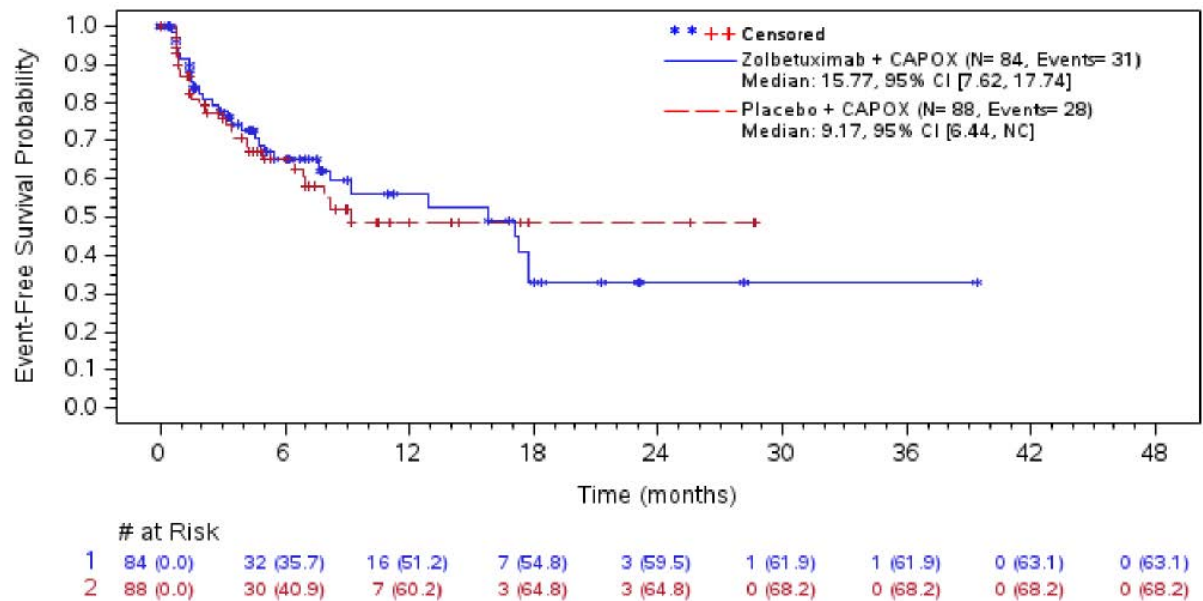
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CPS=combined positive score; EORTC QLQ-OG25=european organisation for research and treatment of cancer oesophago-gastric module 25; MD=minimally important difference; N=number of patients; NC=not calculated.

Note: Time to first deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point increase. Censoring date is date of last available assessment of the parameter.

Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

ASTELLAS Data Cutoff Date (GLOW 8951-CL-302): 12JAN24

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Angstzustände (EORTC QLQ-OG25, Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2)



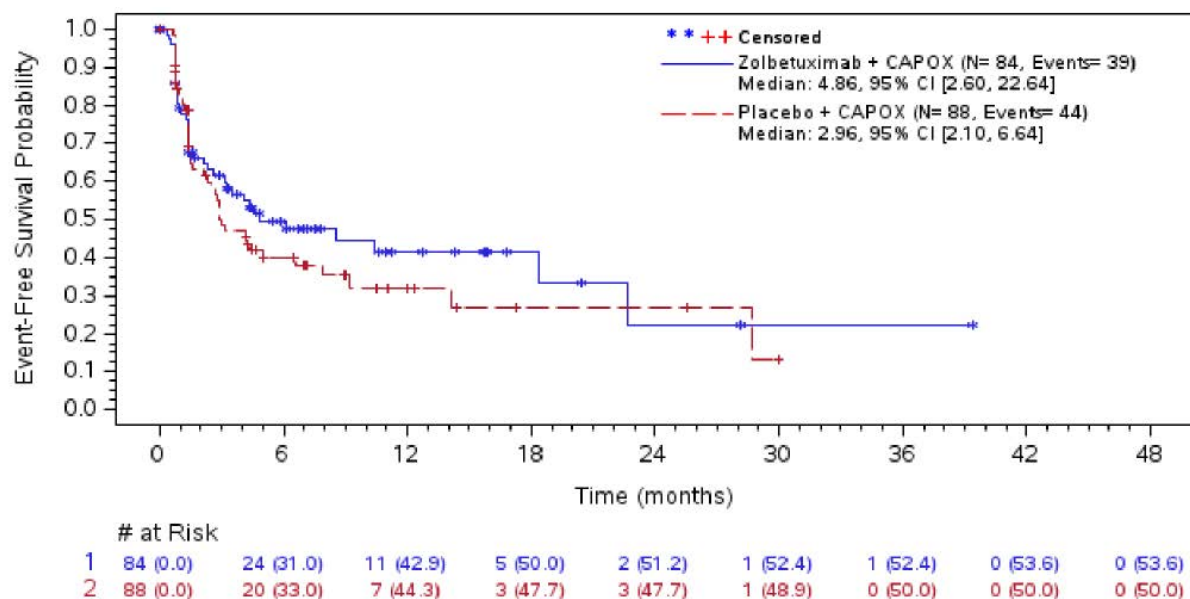
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CPS=combined positive score; EORTC QLQ-OG25=european organisation for research and treatment of cancer oesophago-gastric module 25; MD=minimally important difference; N=number of patients; NC=not calculated.

Note: Time to first deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point increase. Censoring date is date of last available assessment of the parameter.

Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

ASTELLAS Data Cutoff Date (GLOW 8951-CL-302): 12JAN24

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt essen vor Anderen (EORTC QLQ-OG25, Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2)



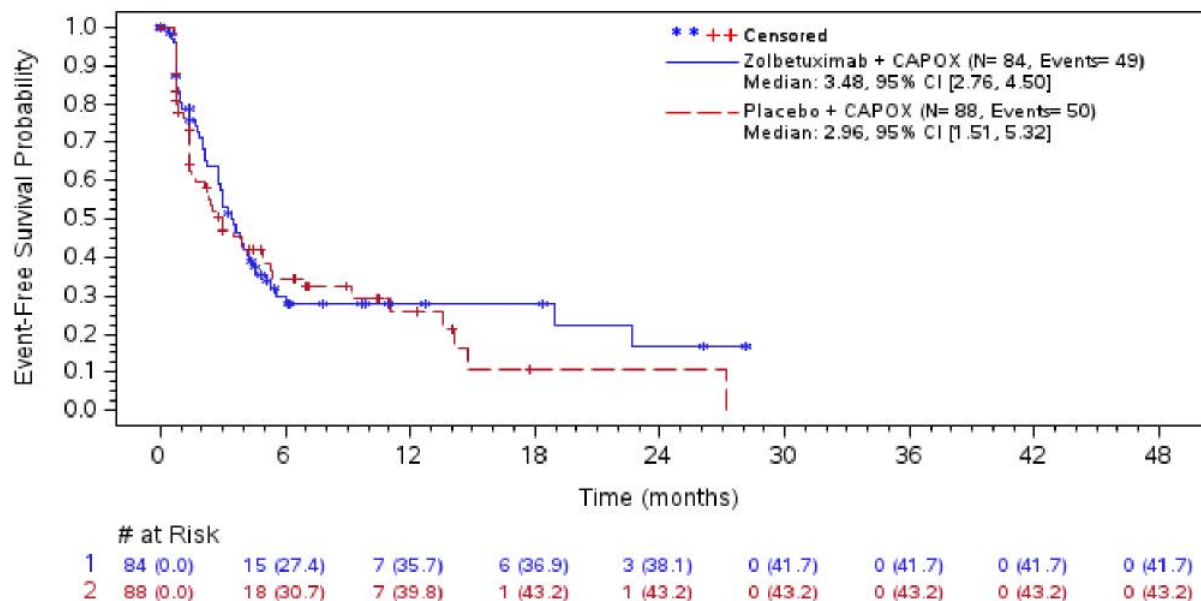
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CPS=combined positive score; EORTC QLQ-OG25=european organisation for research and treatment of cancer oesophago-gastric module 25; MD=minimally important difference; N=number of patients; NC=not calculated.

Note: Time to first deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point increase. Censoring date is date of last available assessment of the parameter.

Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

ASTELLAS Data Cutoff Date (GLOW 8951-CL-302): 12JAN24

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt trockener Mund (EORTC QLQ-OG25, Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2)



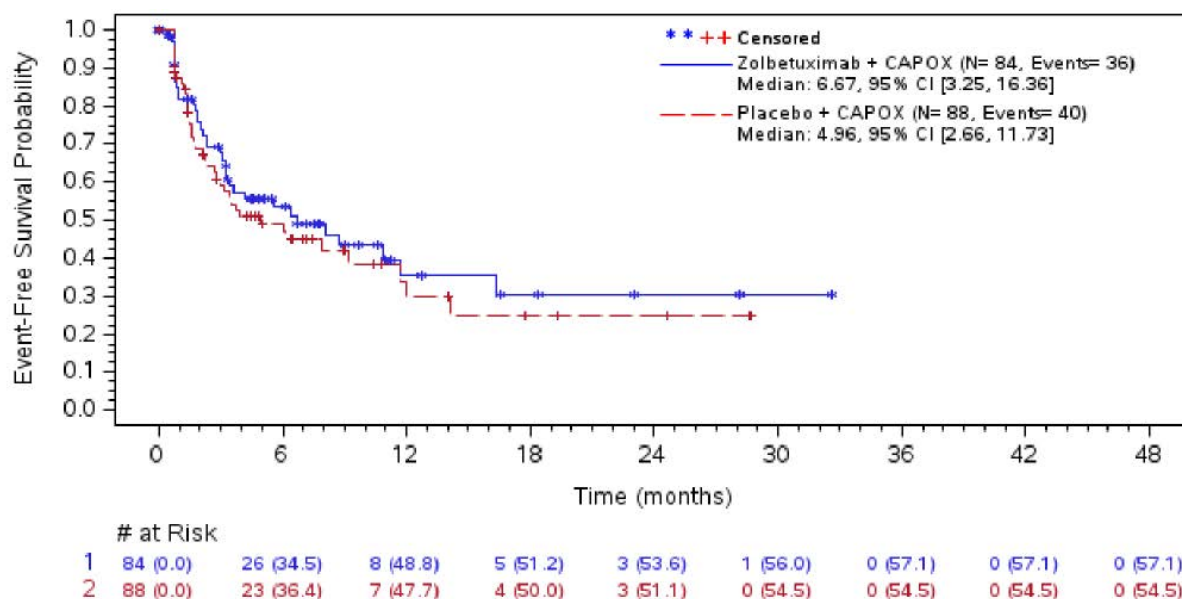
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CPS=combined positive score; EORTC QLQ-OG25=european organisation for research and treatment of cancer oesophago-gastric module 25; MD=minimally important difference; N=number of patients; NC=not calculated.

Note: Time to first deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point increase. Censoring date is date of last available assessment of the parameter.

Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

ASTELLAS Data Cutoff Date (GLOW 8951-CL-302): 12JAN24

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Geschmacksprobleme (EORTC QLQ-OG25, Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2)



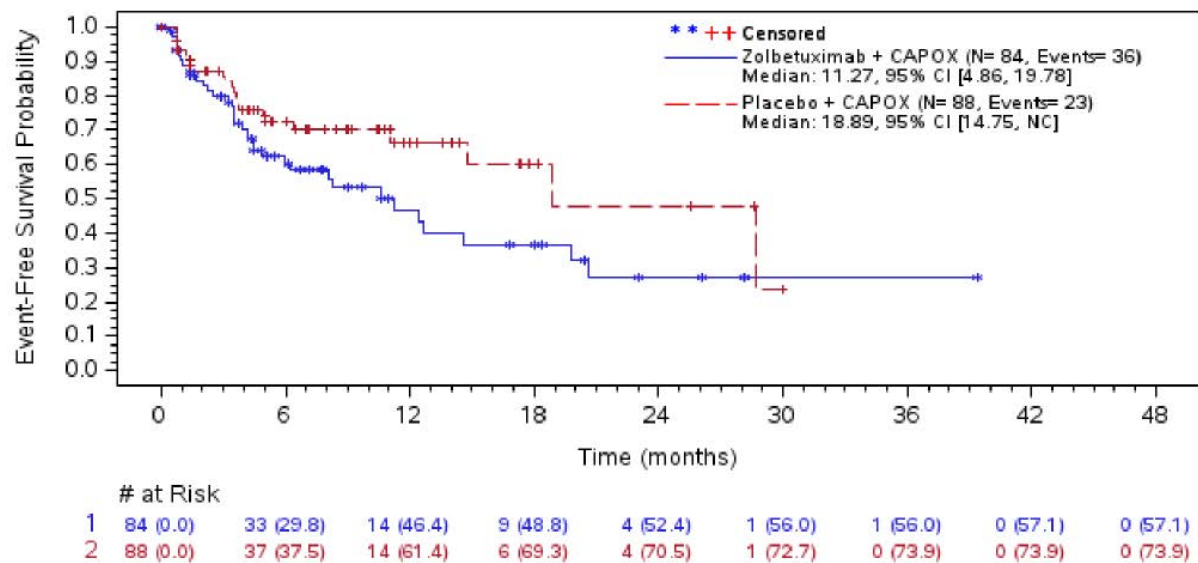
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CPS=combined positive score; EORTC QLQ-OG25=european organisation for research and treatment of cancer oesophago-gastric module 25; MD=minimally important difference; N=number of patients; NC=not calculated.

Note: Time to first deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point increase. Censoring date is date of last available assessment of the parameter.

Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

ASTELLAS Data Cutoff Date (GLOW 8951-CL-302): 12JAN24

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Körperbild (EORTC QLQ-OG25, Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2)

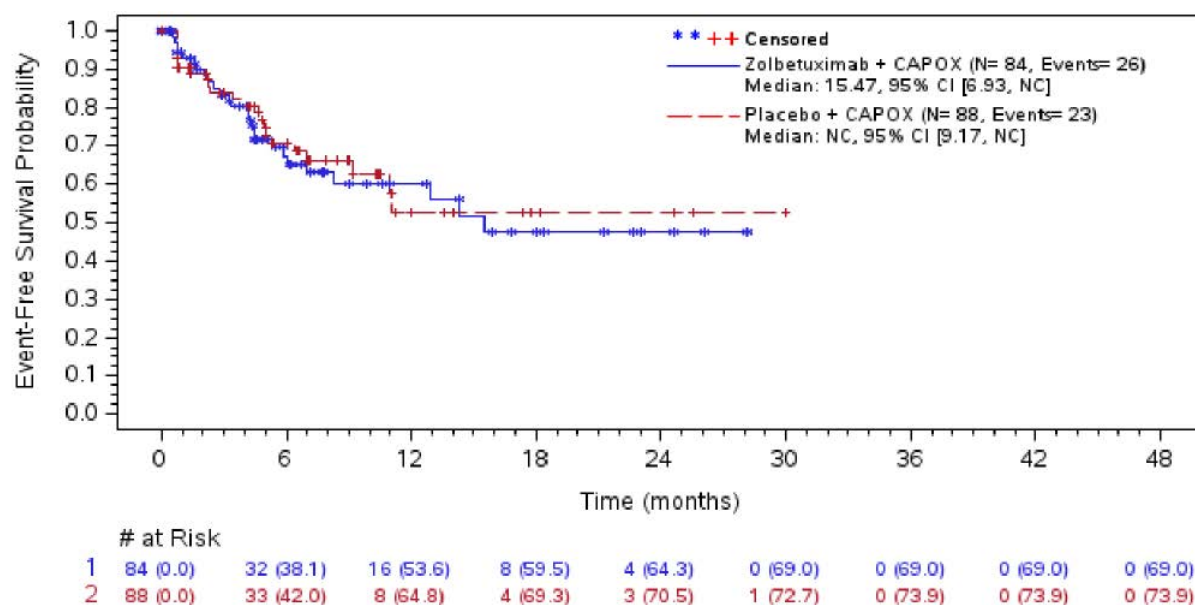


Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CPS=combined positive score; EORTC QLQ-OG25=european organisation for research and treatment of cancer oesophago-gastric module 25; MD=minimally important difference; N=number of patients; NC=not calculated.

Note: Time to first deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point increase. Censoring date is date of last available assessment of the parameter.

Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint. ASTELLAS Data Cutoff Date (GLOW 8951-CL-302): 12JAN24

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schwierigkeiten beim Schlucken von Speichel (EORTC QLQ-OG25, Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2)



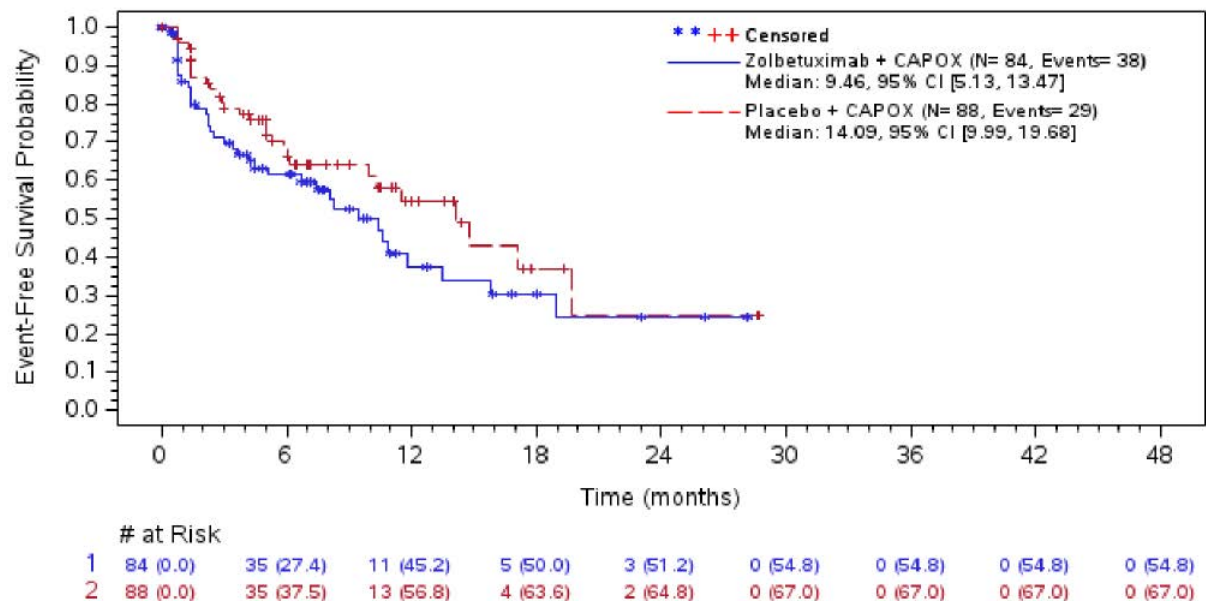
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CPS=combined positive score; EORTC QLQ-OG25=european organisation for research and treatment of cancer oesophago-gastric module 25; MD=minimally important difference; N=number of patients; NC=not calculated.

Note: Time to first deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point increase. Censoring date is date of last available assessment of the parameter.

Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

ASTELLAS Data Cutoff Date (GLOW 8951-CL-302): 12JAN24

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erstickungsanfälle beim Schlucken (EORTC QLQ-OG25, Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2)



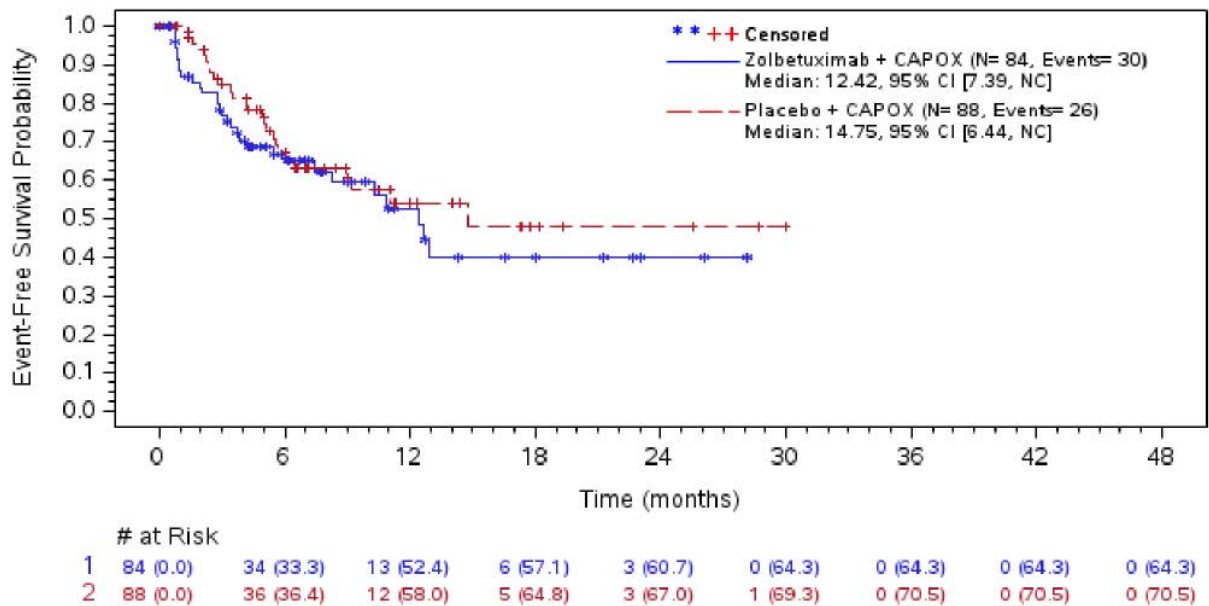
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CPS=combined positive score; EORTC QLQ-OG25=european organisation for research and treatment of cancer oesophago-gastric module 25; MD=minimally important difference; N=number of patients; NC=not calculated.

Note: Time to first deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point increase. Censoring date is date of last available assessment of the parameter.

Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

ASTELLAS Data Cutoff Date (GLOW 8951-CL-302): 12JAN24

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schwierigkeiten beim Husten (EORTC QLQ-OG25, Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2)



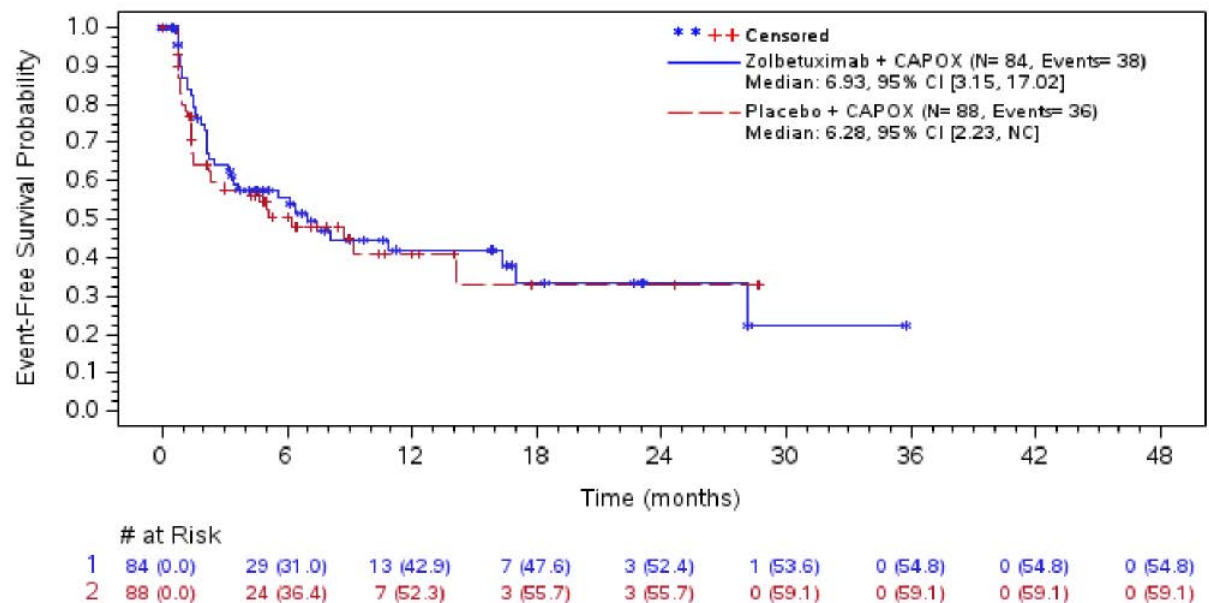
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CPS=combined positive score; EORTC QLQ-OG25=european organisation for research and treatment of cancer oesophago-gastric module 25; MD=minimally important difference; N=number of patients; NC=not calculated.

Note: Time to first deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point increase. Censoring date is date of last available assessment of the parameter.

Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

ASTELLAS Data Cutoff Date (GLOW 8951-CL-302): 12JAN24

Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schwierigkeiten beim Sprechen (EORTC QLQ-OG25, Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2)



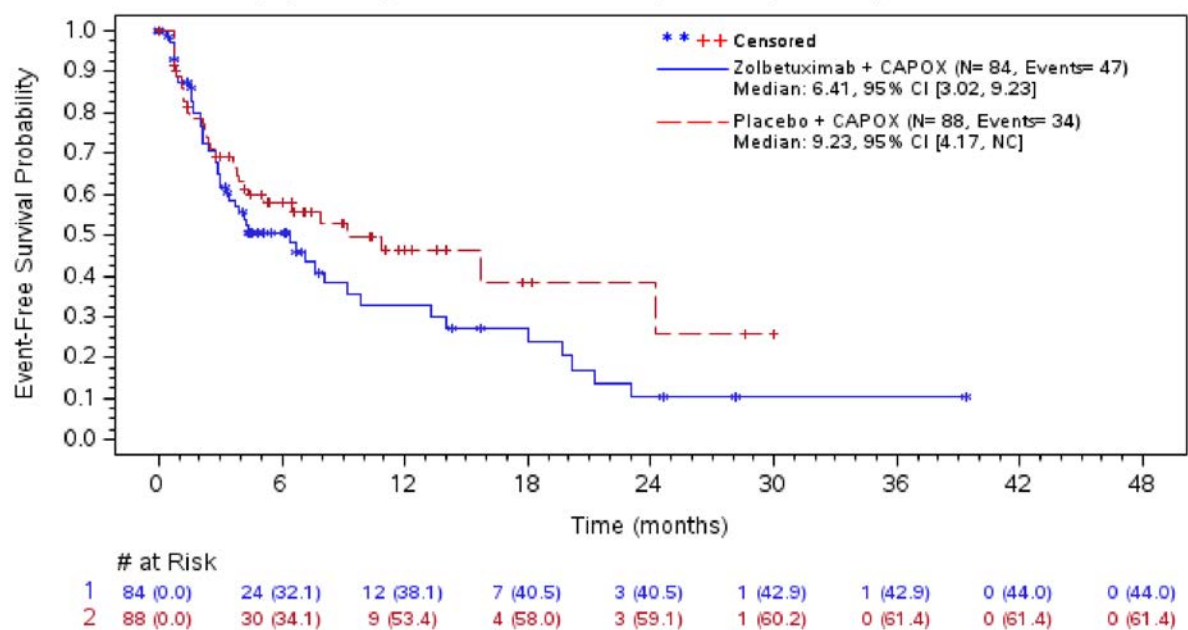
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CPS=combined positive score; EORTC QLQ-OG25=european organisation for research and treatment of cancer oesophago-gastric module 25; MD=minimally important difference; N=number of patients; NC=not calculated.

Note: Time to first deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point increase. Censoring date is date of last available assessment of the parameter.

Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

ASTELLAS Data Cutoff Date (GLOW 8951-CL-302): 12JAN24

Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gewichtsverlust (EORTC QLQ-OG25, Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2)



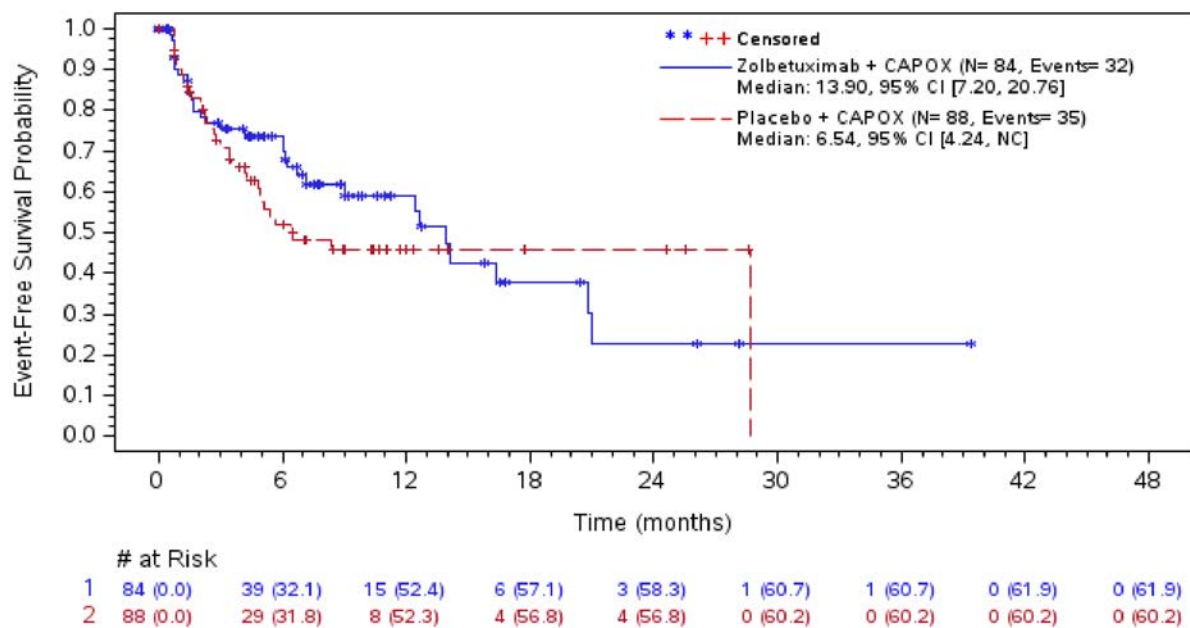
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CPS=combined positive score; MD=minimally important difference; N=number of patients; NC=not calculated.

Note: Time to first deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 2 point increase. Censoring date is date of last available assessment of the parameter.

Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

ASTELLAS Data Cutoff Date (GLOW 8951-CL-302): 12JAN24

Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzintensität (NRS, Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CPS=combined positive score; EQ-5D-5L=european quality of life 5 dimensions 5 level; MD=minimally important difference; N=number of patients; NC=not calculated.

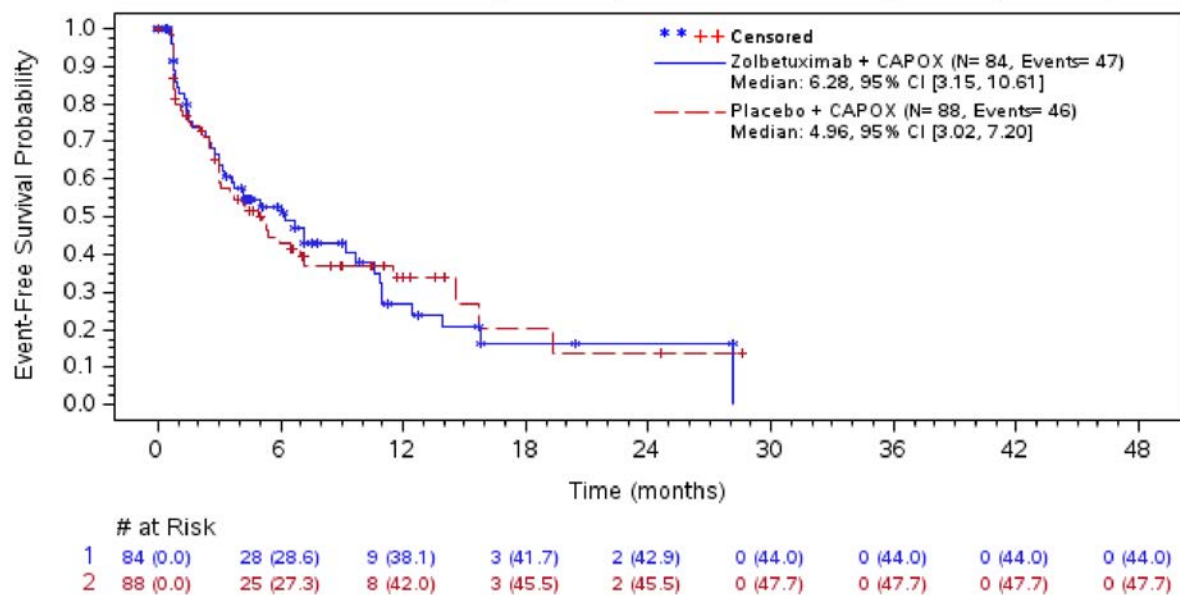
Note: Time to first deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 15 point decrease. Censoring date is date of last available assessment of the parameter.

Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

ASTELLAS Data Cutoff Date (GLOW 8951-CL-302): 12JAN24

Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2)

I Anhang B.2.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität



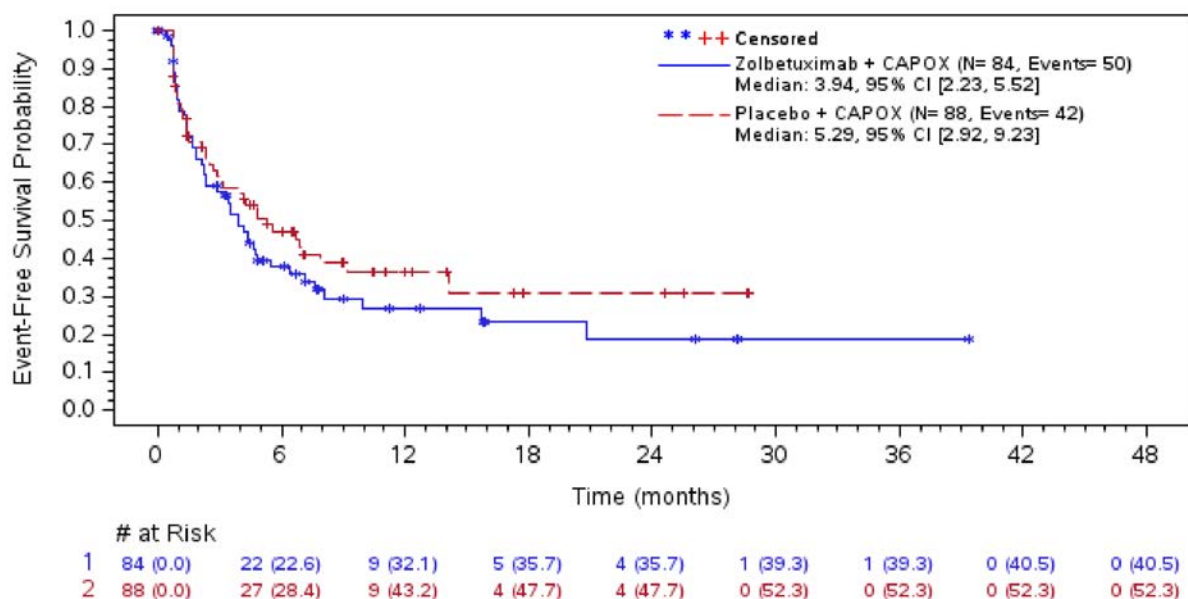
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CPS=combined positive score; EORTC QLQ-C30= european organisation for research and treatment of cancer quality of life questionnaire; MD=minimally important difference; N=number of patients; NC=not calculated.

Note: Time to first deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease. Censoring date is date of last available assessment of the parameter.

Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

ASTELLAS Data Cutoff Date (GLOW 8951-CL-302): 12JAN24

Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Globaler Gesundheitsstatus (Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2)



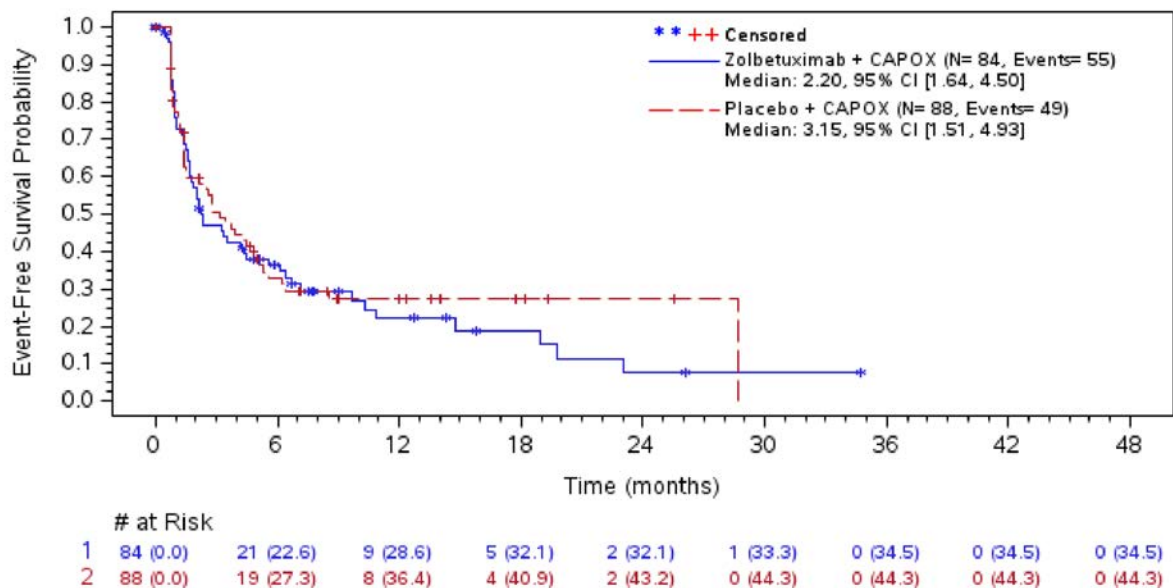
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CPS=combined positive score; EORTC QLQ-C30= european organisation for research and treatment of cancer quality of life questionnaire; MD=minimally important difference; N=number of patients; NC=not calculated.

Note: Time to first deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease. Censoring date is date of last available assessment of the parameter.

Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

ASTELLAS Data Cutoff Date (GLOW 8951-CL-302): 12JAN24

Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2)



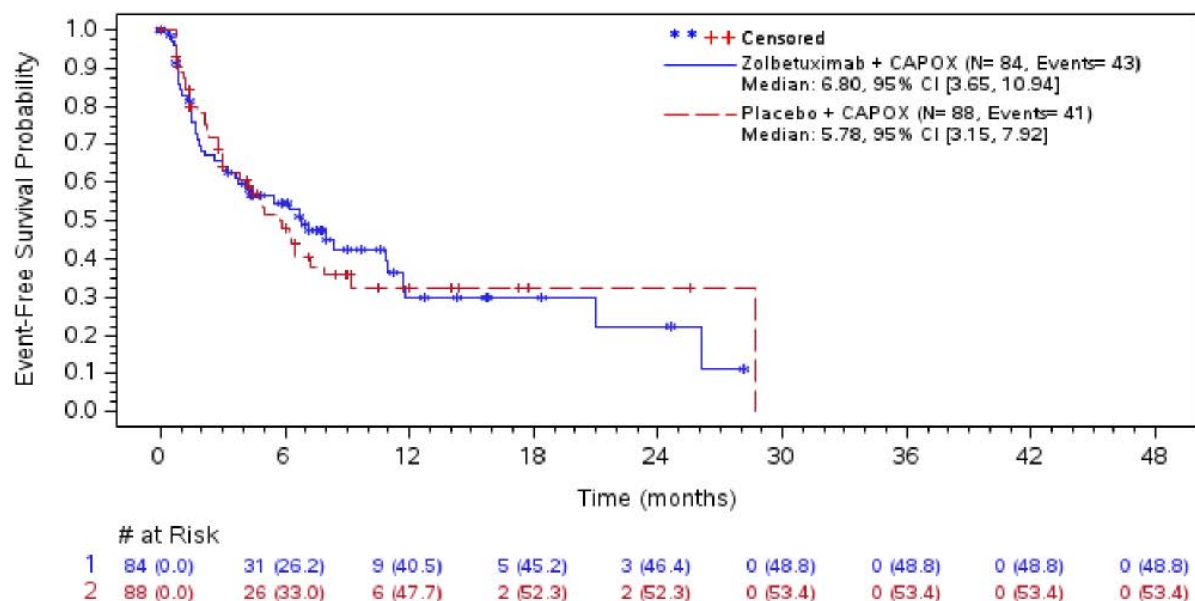
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CPS=combined positive score; EORTC QLQ-C30= european organisation for research and treatment of cancer quality of life questionnaire; MD=minimally important difference; N=number of patients; NC=not calculated.

Note: Time to first deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease. Censoring date is date of last available assessment of the parameter.

Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

ASTELLAS Data Cutoff Date (GLOW 8951-CL-302): 12JAN24

Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2)



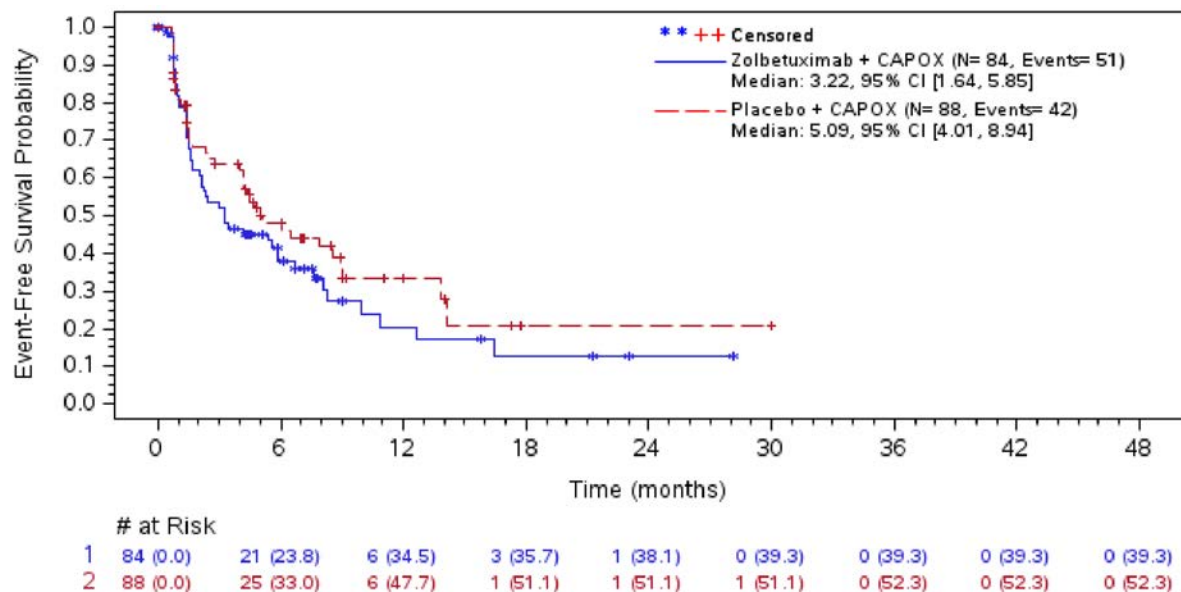
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CPS=combined positive score; EORTC QLQ-C30= european organisation for research and treatment of cancer quality of life questionnaire; MD=minimally important difference; N=number of patients; NC=not calculated.

Note: Time to first deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease. Censoring date is date of last available assessment of the parameter.

Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

ASTELLAS Data Cutoff Date (GLOW 8951-CL-302): 12JAN24

Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2)



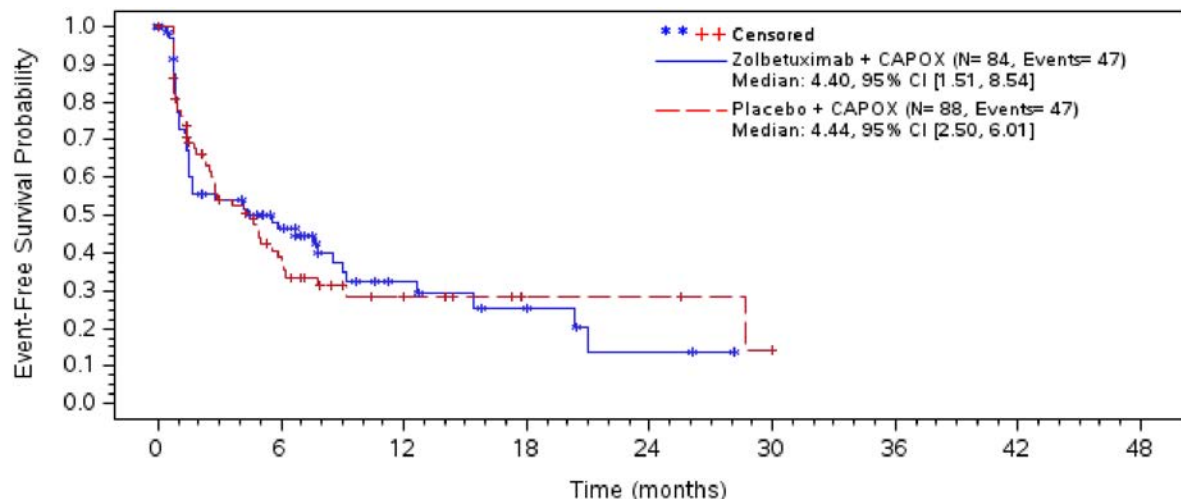
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CPS=combined positive score; EORTC QLQ-C30= european organisation for research and treatment of cancer quality of life questionnaire; MD=minimally important difference; N=number of patients; NC=not calculated.

Note: Time to first deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease. Censoring date is date of last available assessment of the parameter.

Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

ASTELLAS Data Cutoff Date (GLOW 8951-CL-302): 12JAN24

Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2)



# at Risk	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	84 (0.0)	27 (23.8)	10 (36.9)	5 (40.5)	2 (41.7)	0 (44.0)	0 (44.0)	0 (44.0)	0 (44.0)	0 (44.0)
2	88 (0.0)	22 (28.4)	7 (39.8)	3 (44.3)	3 (44.3)	1 (45.5)	0 (46.6)	0 (46.6)	0 (46.6)	0 (46.6)

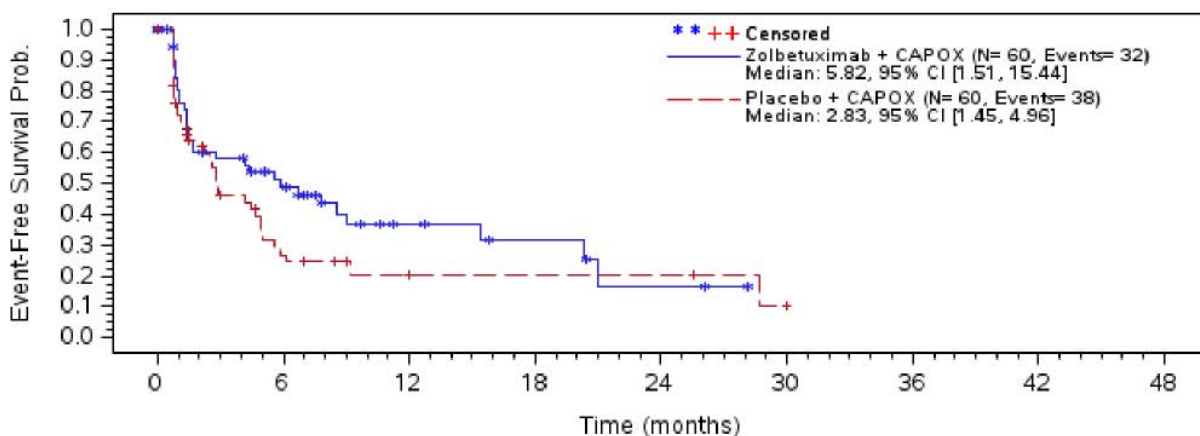
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CPS=combined positive score; EORTC QLQ-C30= european organisation for research and treatment of cancer quality of life questionnaire; MD=minimally important difference; N=number of patients; NC=not calculated.

Note: Time to first deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease. Censoring date is date of last available assessment of the parameter.

Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

ASTELLAS Data Cutoff Date (GLOW 8951-CL-302): 12JAN24

Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2)



# at Risk	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	60 (0.0)	21 (23.3)	8 (38.3)	5 (41.7)	2 (43.3)	0 (46.7)	0 (46.7)	0 (46.7)	0 (46.7)	0 (46.7)
2	60 (0.0)	11 (23.3)	3 (33.3)	3 (33.3)	3 (33.3)	1 (35.0)	0 (36.7)	0 (36.7)	0 (36.7)	0 (36.7)

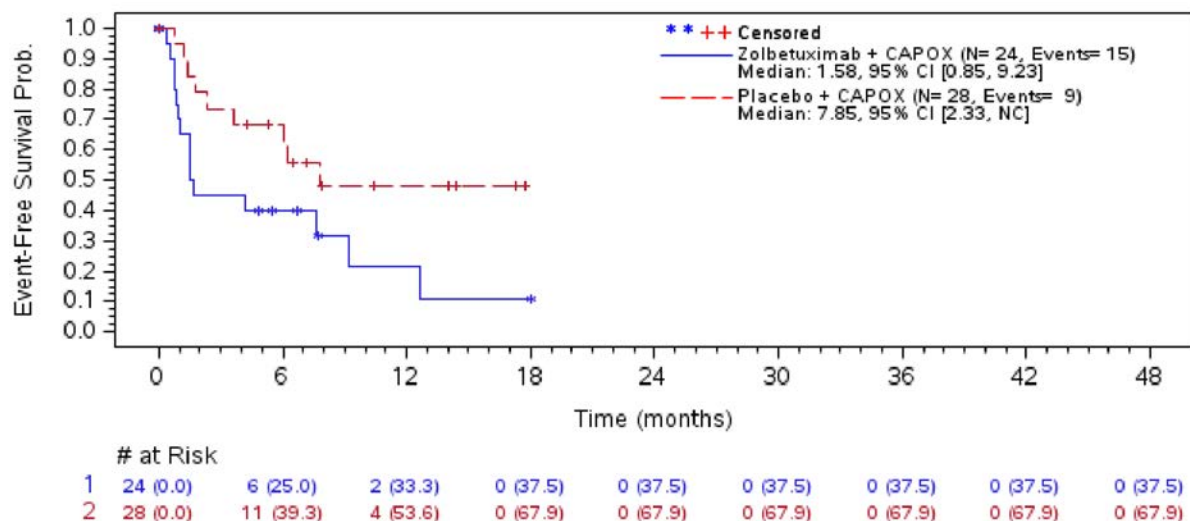
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CPS=combined positive score; EORTC QLQ-C30= european organisation for research and treatment of cancer quality of life questionnaire; MD=minimally important difference; N=number of patients; NC=not calculated.

Note: Time to first deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease. Censoring date is date of last available assessment of the parameter.

Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

ASTELLAS Data Cutoff Date (GLOW 8951-CL-302): 12JAN24

Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2), Subgruppe: Alter ≤ 65 Jahre



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CPS=combined positive score; EORTC QLQ-C30= european organisation for research and treatment of cancer quality of life questionnaire; MD=minimally important difference; N=number of patients; NC=not calculated.

Note: Time to first deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease. Censoring date is date of last available assessment of the parameter.

Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

ASTELLAS Data Cutoff Date (GLOW 8951-CL-302): 12JAN24

Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie GLOW, CPS < 1 (Fragestellung 2), Subgruppe: Alter > 65 Jahre

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für UEs, SUEs und schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) die Ereignisanteile der SOC^c und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX, Fragestellung 2 (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Zolbetuximab + CAPOX N = 83	Placebo + CAPOX N = 87
GLOW (Datenschnitt 12.01.2024)		
Gesamtrate UEs^c	82 (98,8)	84 (96,6)
Blood and Lymphatic System Disorders	43 (51,8)	36 (41,4)
Anaemia	22 (26,5)	24 (27,6)
Neutropenia	22 (26,5)	16 (18,4)
Thrombocytopenia	9 (10,8)	14 (16,1)
Gastrointestinal Disorders	72 (86,7)	65 (74,7)
Abdominal Pain	12 (14,5)	13 (14,9)
Ascites	1 (1,2)	9 (10,3)
Constipation	8 (9,6)	20 (23,0)
Diarrhoea	28 (33,7)	25 (28,7)
Nausea	47 (56,6)	32 (36,8)
Vomiting	51 (61,4)	26 (29,9)
General Disorders and Administration Site Conditions	49 (59,0)	37 (42,5)
Asthenia	15 (18,1)	10 (11,5)
Fatigue	17 (20,5)	16 (18,4)
Pyrexia	11 (13,3)	4 (4,6)

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX, Fragestellung 2 (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Zolbetuximab + CAPOX N = 83	Placebo + CAPOX N = 87
Infections and Infestations	26 (31,3)	30 (34,5)
Covid-19	4 (4,8)	9 (10,3)
Injury, Poisoning and Procedural Complications	16 (19,3)	3 (3,4)
Investigations	42 (50,6)	43 (49,4)
Alanine Aminotransferase Increased	13 (15,7)	13 (14,9)
Aspartate Aminotransferase Increased	16 (19,3)	17 (19,5)
Neutrophil Count Decreased	13 (15,7)	11 (12,6)
Platelet Count Decreased	12 (14,5)	13 (14,9)
Metabolism and Nutrition Disorders	42 (50,6)	42 (48,3)
Decreased Appetite	31 (37,3)	26 (29,9)
Hypoalbuminaemia	9 (10,8)	4 (4,6)
Hypokalaemia	9 (10,8)	10 (11,5)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	12 (14,5)	15 (17,2)
Nervous System Disorders	45 (54,2)	47 (54,0)
Peripheral Sensory Neuropathy	26 (31,3)	22 (25,3)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	19 (22,9)	24 (27,6)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	31 (37,3)	27 (31,0)
Palmar-Plantar Erythrodysaesthesia Syndrome	17 (20,5)	16 (18,4)
Vascular Disorders	16 (19,3)	11 (12,6)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen c. Patientinnen und Patienten mit mehrfachen Ereignissen wurden innerhalb eines UE nur einmal gezählt. CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 22: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX, Fragestellung 2

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Zolbetuximab + CAPOX N = 83	Placebo + CAPOX N = 87
GLOW (Datenschnitt 12.01.2024)		
Gesamtrate SUEs^c	45 (54,2)	45 (51,7)
Blood and Lymphatic System Disorders	5 (6,0)	6 (6,9)
Gastrointestinal Disorders	18 (21,7)	17 (19,5)
Vomiting	4 (4,8)	6 (6,9)
General Disorders and Administration Site Conditions	9 (10,8)	4 (4,6)
Infections and Infestations	11 (13,3)	12 (13,8)
Injury, Poisoning and Procedural Complications	5 (6,0)	0 (0)
Metabolism and Nutrition Disorders	8 (9,6)	3 (3,4)
Decreased Appetite	5 (6,0)	0 (0)
Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (Incl Cysts and Polyps)	2 (2,4) ^d	5 (5,7) ^d
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	8 (9,6)	13 (14,9)
Pleural Effusion	1 (1,2)	5 (5,7)
Pulmonary Embolism	2 (2,4)	5 (5,7)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen c. Patientinnen und Patienten mit mehrfachen Ereignissen wurden innerhalb eines UE nur einmal gezählt. d. In der Studie GLOW sollte die Progression der Grunderkrankung nicht dokumentiert werden. Es ist unklar wieso diese Ereignisse als UEs dokumentiert wurden. Aufgrund der niedrigen Ereigniszahlen wird nicht davon ausgegangen, dass dies einen Einfluss auf die Gesamtraten der SUEs hat. CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 23: Häufige schwere UEs^a (CTCAE ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich:
Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX, Fragestellung 2

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Zolbetuximab + CAPOX N = 83	Placebo + CAPOX N = 87
GLOW (Datenschnitt 12.01.2024)		
Gesamtrate schwere UEs^c (CTCAE ≥ 3)	64 (77,1)	57 (65,5)
Blood and Lymphatic System Disorders	17 (20,5)	14 (16,1)
Anaemia	10 (12,0)	9 (10,3)
Neutropenia	8 (9,6)	3 (3,4)
Gastrointestinal Disorders	29 (34,9)	20 (23,0)
Diarrhoea	6 (7,2)	5 (5,7)
Nausea	9 (10,8)	3 (3,4)
Vomiting	12 (14,5)	5 (5,7)
General Disorders and Administration Site Conditions	11 (13,3)	7 (8,0)
Infections and Infestations	8 (9,6)	14 (16,1)
Investigations	17 (20,5)	15 (17,2)
Neutrophil Count Decreased	6 (7,2)	6 (6,9)
Metabolism and Nutrition Disorders	11 (13,3)	8 (9,2)
Decreased Appetite	5 (6,0)	0 (0)
Nervous System Disorders	5 (6,0)	5 (5,7)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	7 (8,4)	14 (16,1)
Pulmonary Embolism	3 (3,6)	5 (5,7)
Vascular Disorders	5 (6,0)	5 (5,7)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen c. Patientinnen und Patienten mit mehrfachen Ereignissen wurden innerhalb eines UE nur einmal gezählt. CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittellizenzierung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 24: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX, Fragestellung 2 (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Zolbetuximab + CAPOX N = 83	Placebo + CAPOX N = 87
GLOW (Datenschnitt 12.01.2024)		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs^b	26 (31,3)	22 (25,3)
Gastrointestinal Disorders	7 (8,4)	4 (4,6)
Vomiting	3 (3,6)	2 (2,3)
Diarrhoea	2 (2,4)	1 (1,1)
Nausea	1 (1,2)	1 (1,1)
Abdominal Pain Upper	0 (0,0)	1 (1,1)
Swollen Tongue	1 (1,2)	0 (0,0)
Upper Gastrointestinal Haemorrhage	1 (1,2)	0 (0,0)
Nervous System Disorders	7 (8,4)	2 (2,3)
Peripheral Sensory Neuropathy	3 (3,6)	1 (1,1)
Dizziness	1 (1,2)	1 (1,1)
Paraesthesia	2 (2,4)	0 (0,0)
Dysaesthesia	1 (1,2)	0 (0,0)
General Disorders And Administration Site Conditions	5 (6,0)	2 (2,3)
Chest Discomfort	1 (1,2)	1 (1,1)
Asthenia	1 (1,2)	0 (0,0)
Death	1 (1,2)	0 (0,0)
Malaise	1 (1,2)	0 (0,0)
Performance Status Decreased	0 (0,0)	1 (1,1)
Sudden Death	1 (1,2)	0 (0,0)
Infections And Infestations	0 (0,0)	5 (5,7)
Abdominal Infection	0 (0,0)	1 (1,1)
Escherichia Infection	0 (0,0)	1 (1,1)
Mucosal Infection	0 (0,0)	1 (1,1)
Pneumonia	0 (0,0)	1 (1,1)
Septic Shock	0 (0,0)	1 (1,1)
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	0 (0,0)	5 (5,7)
Dyspnoea	0 (0,0)	2 (2,3)
Pleural Effusion	0 (0,0)	2 (2,3)
Acute Respiratory Distress Syndrome	0 (0,0)	1 (1,1)
Pulmonary Oedema	0 (0,0)	1 (1,1)

Tabelle 24: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX, Fragestellung 2 (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Zolbetuximab + CAPOX N = 83	Placebo + CAPOX N = 87
Blood And Lymphatic System Disorders	2 (2,4)	2 (2,3)
Neutropenia	2 (2,4)	2 (2,3)
Investigations	3 (3,6)	1 (1,1)
Alanine Aminotransferase Increased	2 (2,4)	0 (0,0)
Blood Bilirubin Increased	2 (2,4)	0 (0,0)
Aspartate Aminotransferase Increased	1 (1,2)	0 (0,0)
Ejection Fraction Decreased	0 (0,0)	1 (1,1)
Gamma-Glutamyltransferase Increased	1 (1,2)	0 (0,0)
Metabolism And Nutrition Disorders	2 (2,4)	2 (2,3)
Decreased Appetite	1 (1,2)	1 (1,1)
Acidosis	0 (0,0)	1 (1,1)
Hypokalaemia	1 (1,2)	0 (0,0)
Renal And Urinary Disorders	1 (1,2)	3 (3,4)
Acute Kidney Injury	0 (0,0)	2 (2,3)
Choluria	1 (1,2)	0 (0,0)
Chronic Kidney Disease	0 (0,0)	1 (1,1)
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	3 (3,6)	1 (1,1)
Cold Sweat	0 (0,0)	1 (1,1)
Pruritus	1 (1,2)	0 (0,0)
Rash Erythematous	1 (1,2)	0 (0,0)
Skin Necrosis	1 (1,2)	0 (0,0)
Cardiac Disorders	1 (1,2)	1 (1,1)
Cardio-Respiratory Arrest	1 (1,2)	1 (1,1)
Hepatobiliary Disorders	2 (2,4)	0 (0,0)
Deficiency Of Bile Secretion	1 (1,2)	0 (0,0)
Hepatic Function Abnormal	1 (1,2)	0 (0,0)
Jaundice	1 (1,2)	0 (0,0)
Immune System Disorders	2 (2,4)	0 (0,0)
Anaphylactic Reaction	2 (2,4)	0 (0,0)
Injury, Poisoning And Procedural Complications	2 (2,4)	0 (0,0)
Fall	1 (1,2)	0 (0,0)
Head Injury	1 (1,2)	0 (0,0)
Procedural Complication	1 (1,2)	0 (0,0)

Tabelle 24: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX, Fragestellung 2 (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Zolbetuximab + CAPOX N = 83	Placebo + CAPOX N = 87
Neoplasms Benign, Malignant And Unspecified (Incl Cysts And Polyps)	0 (0,0)	2 (2,3)
Malignant Neoplasm Progression	0 (0,0) ^c	2 (2,3) ^c
Congenital, Familial And Genetic Disorders	1 (1,2)	0 (0,0)
Gene Mutation	1 (1,2)	0 (0,0)
Vascular Disorders	1 (1,2)	0 (0,0)
Flushing	1 (1,2)	0 (0,0)
Hypotension	1 (1,2)	0 (0,0)
a. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen b. Patientinnen und Patienten mit mehrfachen Ereignissen wurden innerhalb eines UE nur einmal gezählt. c. In der Studie GLOW sollte die Progression der Grunderkrankung nicht dokumentiert werden. Es ist unklar wieso diese Ereignisse als UEs dokumentiert wurden. Aufgrund der niedrigen Ereigniszahlen wird nicht davon ausgegangen, dass dies einen Einfluss auf die Gesamtraten der Abbrüche wegen UEs hat. CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittellzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

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

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

Wenn 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 für das Management von Übelkeit und Erbrechen verabreicht werden, um einer vorzeitigen Beendigung der Behandlung mit Zolbetuximab vorzubeugen. Eine Prämedikation mit systemischen Kortikosteroiden kann ebenfalls in Betracht gezogen werden, insbesondere vor der ersten Zolbetuximab-Infusion.

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

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

Für Patienten ≥ 65 Jahren, Patienten mit leichter oder moderater Nierenfunktionsstörung sowie Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es wurde keine Dosisempfehlung für Patienten mit schwerer Nierenfunktions- und für

Patienten mit moderater oder schwerer Leberfunktionsstörung festgelegt. Es gibt keinen relevanten Nutzen von Zolbetuximab bei Kindern und Jugendlichen.

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

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

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

Metabolische Arzneimittelwechselwirkungen werden nicht erwartet. Zolbetuximab hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

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

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.9
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.11
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.11
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.12
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.13	
II 2.1 Behandlungsdauer	II.14
II 2.2 Verbrauch.....	II.17
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.18
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.19
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.19
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.21
II 2.7 Versorgungsanteile	II.26
II 3 Literatur	II.27

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.12
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.21

II Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
---	------

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
CPS	Combined positive Score
FOLFOX	Oxaliplatin + 5-FU + Folinsäure
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEJ	Gastroesophageal Junction (gastroösophagealer Übergang)
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2)
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
KOF	Körperoberfläche
mFOLFOX	modifiziertes FOLFOX
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Karzinome des Magens und des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pharmazeutischen Unternehmers (pU) korrekt gemäß der Fachinformation von Zolbetuximab [1]. Demnach ist Zolbetuximab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinhaltiger Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem humaner-epidermaler-Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ angezeigt, deren Tumore Claudin-18.2-positiv sind.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in

- Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit Claudin-18.2-positiven Tumoren mit einer PD-L1-Expression von ≥ 1 (Combined positive Score [CPS]) (Fragestellung 1) und
- Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit Claudin-18.2-positiven Tumoren mit einer PD-L1-Expression von < 1 (CPS) (Fragestellung 2).

Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt.

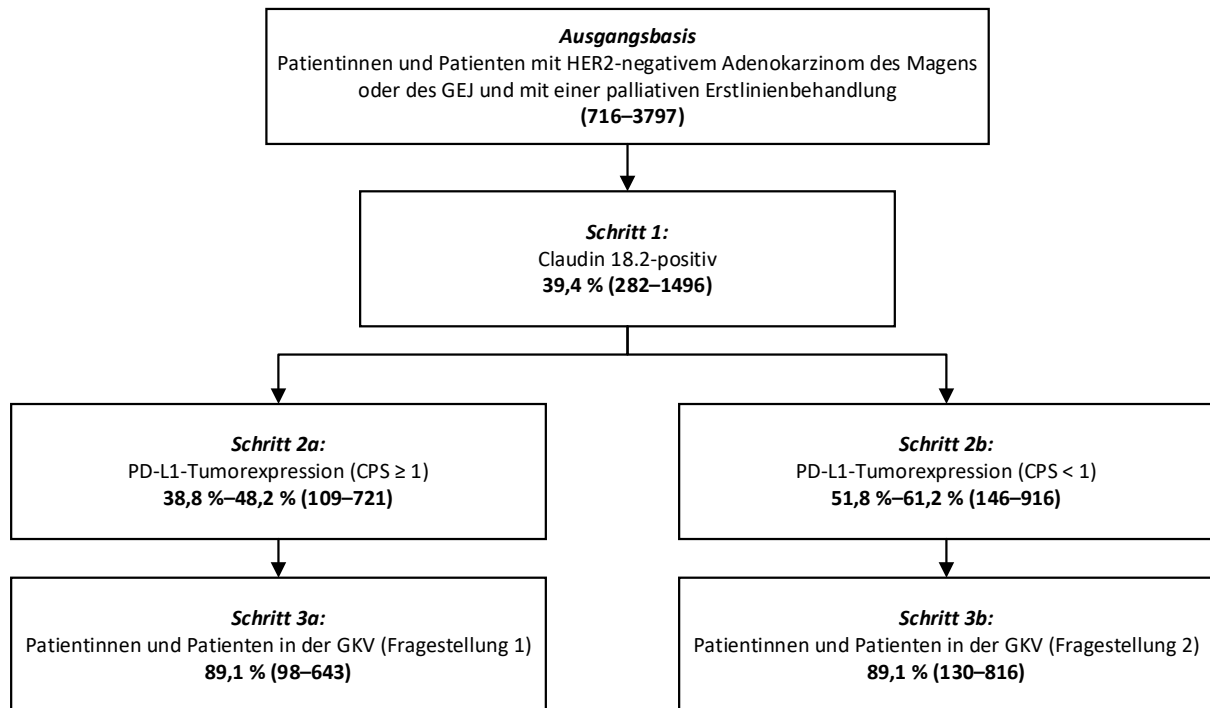
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU ist der therapeutische Bedarf aufgrund der ungünstigen Prognose des fortgeschrittenen Magenkarzinoms – insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit HER2-negativer Erkrankung und Claudin-18.2-positiven Tumoren – als hoch einzustufen. So gibt es bislang keine weiteren Claudin-18.2-gerichteten Therapieoptionen.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
CPS: Combined positive Score; GEJ: gastroösophagealer Übergang; GKV: gesetzliche Krankenversicherung;
HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1;
pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Ausgangsbasis: Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ und mit einer palliativen Erstlinienbehandlung

Der pU greift zunächst für die Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die eine palliative Erstlinienbehandlung erhalten haben, auf die Tragenden Gründe des Beschlusses der Erstbewertung zu Zolbetuximab aus dem Jahr 2025 zurück [2]. Diese Schätzung basiert auf den Tragenden Gründen des Beschlusses zu Pembrolizumab aus dem Jahr 2024 [3], welche sich wiederum in weiten Teilen auf die Herleitung der Zielpopulation aus dem im Jahr 2021 begonnenen Verfahren und dem zugehörigen Addendum zu Nivolumab bezieht [4,5]. Den Tragenden Gründen des Beschlusses zu Pembrolizumab [3] lassen sich dabei die entsprechenden Anzahlen je Tumorentität mit einer palliativen Erstlinienbehandlung entnehmen:

- 585 bis 2731 Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem Adenokarzinom des Magens und
- 131 bis 1066 Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem Adenokarzinom des GEJ.

Der pU weist für sein weiteres Vorgehen die Summe von 716 bis 3797 Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit einer palliativen Erstlinienbehandlung aus.

Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit Claudin-18.2-positivem Tumor

Analog zur Ausgangsbasis legt der pU die Tragenden Gründe des Beschlusses der Erstbewertung zu Zolbetuximab zugrunde [2] und weist einen Anteil von 39,4 % für Patientinnen und Patienten mit positivem Claudin-18.2-Status aus. Dieser Anteil wurde bereits im Rahmen der Erstbewertung von Zolbetuximab zugrunde gelegt und beruht auf einer im Jahr 2024 als Abstract veröffentlichten Auswertung von McHugh et al. [6]. In dieser wurde die immunhistochemische Expression von Claudin 18.2 bei Krebserkrankungen des Verdauungstrakts anhand von Gewebeproben zu 805 Adenokarzinomen untersucht. Unter den 155 gastroösophagealen Adenokarzinomen (Magen / GEJ) wurde bei 61 (39,4 %) ein positiver Claudin-18.2-Status (operationalisiert über mäßige bis starke Membranfärbung in ≥ 75 % der Tumorzellen) festgestellt [6].

Der pU überträgt den Anteil von 39,4 % auf die Anzahlen aus der Ausgangsbasis und ermittelt 282 bis 1496 Patientinnen und Patienten mit Claudin-18.2-positivem Tumor.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression CPS ≥ 1

(2a: Fragestellung 1) bzw. CPS < 1 (2b: Fragestellung 2)

Der pU greift auf eine post hoc Analyse zu seinen Zulassungsstudien SPOTLIGHT und GLOW zurück (siehe Anhang 4-G zu Modul 4 A des Dossiers), um Anteilswerte in Abhängigkeit vom CPS (Fragestellung 1: ≥ 1 CPS; Fragestellung 2: < 1 CPS) zu bestimmen. Auf Basis dieser Analyse berechnet er Anteilswerte zu Patientinnen und Patienten mit getestetem CPS-Status. In der Studie GLOW wurden 332 Patientinnen und Patienten getestet, von denen 160 (48,2 %) einen CPS ≥ 1 und 172 (51,8 %) einen CPS < 1 aufwiesen. In der Studie SPOTLIGHT wurden 394 Patientinnen und Patienten getestet, von denen 153 (38,8 %) einen CPS ≥ 1 und 241 (61,2 %) einen CPS < 1 aufwiesen. Auf Grundlage dieser Anteilswerte bildet der pU in Abhängigkeit der Fragestellung entsprechende Anteilsspannen, die er auf die Anzahl aus Schritt 1 überträgt:

- Schritt 2a (CPS ≥ 1): 38,8 % bis 48,2 % entsprechend 109 bis 721 Patientinnen und Patienten mit Bezug auf Fragestellung 1 und
- Schritt 2b (CPS < 1): 51,8 % bis 61,2 % entsprechend 146 bis 916 Patientinnen und Patienten mit Bezug auf Fragestellung 2.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU ermittelt einen GKV-Anteil in Höhe von 89,1 % [7,8]. Übertragen auf die Anzahlen aus den Schritten 2a und 2b ergeben sich die folgenden Anzahlen je Fragestellung in der GKV-Zielpopulation:

- Fragestellung 1: 98 bis 643 Patientinnen und Patienten und
- Fragestellung 2: 130 bis 816 Patientinnen und Patienten.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Es liegen jedoch in mehreren Schritten methodische Limitationen und Unsicherheiten vor. Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation je Fragestellung unterschätzt. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zur Ausgangsbasis: Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ und mit einer palliativen Erstlinienbehandlung

Der pU gibt zu Beginn seiner Ausführungen für diesen Herleitungsschritt an, u. a. die Tragenden Gründe des Beschlusses zu Pembrolizumab aus dem Jahr 2024 zugrunde zu legen [3], mit der Begründung, dass seit dem Beschluss zu Zolbetuximab [9] keine maßgeblichen Veränderungen der zugrunde liegenden Zahlen zu verzeichnen seien. Für das zu betrachtende Anwendungsgebiet liegt jedoch ein weiteres vergleichbares früheres Verfahren zu Tislelizumab aus dem Jahr 2025 vor [10], das vom pU zwar erwähnt wird aber nicht in Form einer Gegenüberstellung der Patientenzahlen Berücksichtigung findet. Das Anwendungsgebiet von Tislelizumab unterscheidet sich vom vorliegenden Anwendungsgebiet dahin gehend, als dass eine Einschränkung der Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression (Tumor-Area-Positivity-Score $\geq 5\%$) vorliegt, während hingegen keine Einschränkung auf Claudin-18.2-positive Tumore besteht [11].

Im Nutzenbewertungsverfahren zu Tislelizumab wurde bereits eine Gegenüberstellung der Herleitungsschritte bis zur Patientengruppe mit fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ zur Erstlinienbehandlung u. a. im Abgleich mit den Tragenden Gründen zu Pembrolizumab [3] vorgenommen (siehe Tabelle 1 in [10]). Ein maßgeblicher Unterschied zwischen diesen beiden Verfahren stellt das Vorgehen hinsichtlich der Patientengruppe mit palliativer Erstlinientherapie bzw. mit inoperablem Tumor bei Diagnose dar: Während im vorliegenden Verfahren in den beiden Stadien III und IV – analog zum Verfahren zu Pembrolizumab [3], auf dem die Ausgangsbasis basiert – der identische Anteil für den Erhalt einer palliativen Erstlinientherapie zugrunde gelegt wurde [12], wurden im Verfahren zu Tislelizumab Patientinnen und Patienten im Stadium III anteilig und im Stadium IV vollumfänglich (100 %) [10] berücksichtigt. In der Gesamtschau wird, mit Bezug auf die Patientengruppe der Ausgangsbasis, die Anzahl aus der Herleitung zu Tislelizumab (4021 bis 6347 statt 716 bis 3797 Patientinnen und Patienten) als bevorzugt angesehen (siehe hierzu detaillierte Ausführungen in [10]).

Zu Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit Claudin-18.2-positivem Tumor

Analog zur Erstbewertung zu Zolbetuximab [6] ist darauf hinzuweisen, dass die zugrunde gelegte Auswertung von McHugh et al. mit Unschärfen versehen ist, da keine Angaben dazu vorliegen, in welchem Stadium sich die analysierten Karzinome befunden haben oder zu welchem Anteil HER2-negative Karzinome eingeschlossen waren. Eine Übertragbarkeit auf die Ausgangsbasis bleibt damit fraglich. Hinzukommend lassen sich der Literatur Hinweise entnehmen, dass der Anteilswert zu Claudin-18.2-positivem Tumor sowohl niedriger als auch höher liegen kann. Wie bereits in der Erstbewertung zu Zolbetuximab adressiert [6], lässt sich der Studie von Pellino et al. [13], in der die Krankenakten eines italienischen Instituts über einen Zeitraum von Januar 2010 bis Juli 2019 betrachtet wurden, ein Anteil von 33,6 % mit einem Claudin-18.2-positiven Tumor unter Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem HER2-negativem Karzinom entnehmen. In einer aktuellen Auswertung von Terán et al. [14] erfolgte u. a. eine Analyse des Claudin-18.2-Status von 563 Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resektablem oder fortgeschrittenem / metastasiertem gastroösophagealem Adenokarzinom (davon 392 mit Karzinom des Magens, 42 mit Karzinom des Ösophagus und 127 mit Karzinom des GEJ), die zwischen Juni 2019 bis Mai 2025 in 17 Zentren aus Italien und Spanien diagnostiziert wurden. Von den 485 Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem Karzinom wiesen insgesamt 239 (ca. 49,3 %) einen Claudin-18.2-positiven Tumor auf.

Zu Schritt 2a: Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression CPS ≥ 1 **(2a: Fragestellung 1) bzw. CPS < 1 (2b: Fragestellung 2)**

Die vom pU zugrunde gelegten Anteilsspannen für das Vorliegen einer PD-L1-Expression CPS ≥ 1 (Fragestellung 1) bzw. CPS < 1 (Fragestellung 2) sind mit Unsicherheit behaftet. Zum einen geht aus der vom pU herangezogenen post hoc Analyse nicht hervor, zu welchem Zeitpunkt der CPS-Status bestimmt wurde. Zum anderen ergibt sich für beide Zulassungsstudien ein hoher Anteil unbekannter Fälle, bei denen keine Angaben zum CPS-Status vorliegen: in der Studie GLOW lag der Anteil mit unbekanntem CPS-Status bei ca. 34,5 % ([507 – 332] / 507) und in der Studie SPOTLIGHT bei ca. 30,3 % ([565 – 394] / 565) (siehe Fachinformation [1] in Verbindung mit Anhang 4G). Damit bleibt unklar, inwieweit sich die vom pU zugrunde gelegten Anteilsspannen ändern würden, wenn die Fälle mit unbekanntem CPS-Status einer der beiden Gruppen (CPS ≥ 1 bzw. CPS < 1) zugeordnet werden könnten.

Abschließend ist – wie vom pU bereits thematisiert – darauf hinzuweisen, dass sich bei Addition der Anzahl der beiden Untergrenzen bzw. der beiden Obergrenzen der Schritte 2a und 2b Summen ergeben, welche die Spanne aus dem vorherigen Schritt 1 unter- bzw. überschreiten. Die beiden Spannen sind komplementär zueinander und repräsentieren rechnerisch die jeweilige maximale Spannbreite für die beiden Patientengruppen auf Basis der angenommenen Anteilswerte.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Die Angaben des pU aus Schritt 1 (vor Aufteilung der Zielpopulation nach dem CPS-Status) entsprechen der Anzahl in der Zielpopulation (ohne GKV-Anteil) gemäß dem Beschluss des G-BA zur Erstbewertung von Zolbetuximab [2,9]. Wie oben erwähnt (siehe Bewertung zur Ausgangsbasis) wurde inzwischen im Rahmen des aktuelleren Beschlusses zu Tislelizumab [15] von einer höheren Anzahl der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ und mit einer palliativen Erstlinienbehandlung ausgegangen (4021 bis 6347 statt 716 bis 3797). Ausgehend von dieser Anzahl und unter Berücksichtigung einer Spanne für den Anteil der Betroffenen mit Claudin-18.2-positiven Tumoren (33,6 % bis 49,3 %, siehe Bewertung zu Schritt 1) ergeben sich unter Annahme der Spannen des pU für die Patientengruppen mit einem CPS ≥ 1 bzw. < 1 und des von ihm veranschlagten GKV-Anteils die folgenden Anzahlen in der GKV-Zielpopulation für die beiden Fragestellungen:

- Fragestellung 1: 467 bis 1344 Patientinnen und Patienten und
- Fragestellung 2: 624 bis 1707 Patientinnen und Patienten.

Insgesamt ergibt sich eine Gesamtzahl von 1204 bis 2789 Patientinnen und Patienten in der GKV (Patientinnen und Patienten mit Claudin-18.2-positiven Tumoren $\times$ GKV-Anteil).

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung je Fragestellung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU entnimmt der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) mit Datenstand vom 19.11.2025 die Fallzahlen zur Inzidenz [16] und 5-Jahres-Prävalenz [17] des Magenkarzinoms (inklusive GEJ) über den Diagnosecode C16 (Bösartige Neubildung des Magens) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) für die Jahre 2019 bis 2023.

Anschließend ermittelt er die prozentuale Veränderung zwischen den einzelnen betrachteten Jahren, aus denen er eine mittlere Veränderung der Inzidenz bzw. 5-Jahres-Prävalenz in Höhe von $-1,5\%$ bzw. $-1,0\%$ berechnet. Diese Werte überträgt er jeweils wie eine jährliche Steigerungsrate auf die entsprechende Fallzahl aus dem Jahr 2023 und extrapoliert diese bis in das Jahr 2031. Insgesamt bestimmt er für das Jahr 2031 eine Inzidenz von 12 958

Patientinnen und Patienten bzw. eine 5-Jahres-Prävalenz von 31 286 Patientinnen und Patienten mit einem Magenkarzinom (inklusive GEJ).

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Zolbetuximab ^b	Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit Claudin-18.2-positiven Tumoren ^c , davon mit einer	251–1333 ^d	–
	PD-L1-Expression von ≥ 1 (CPS); Erstlinientherapie (Fragestellung 1)	98–643	Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind je Fragestellung insgesamt unterschätzt. Dies ist maßgeblich auf die zu niedrig angesetzte Ausgangsbasis (Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ und mit einer palliativen Erstlinienbehandlung) zurückzuführen. Unter Berücksichtigung eines früheren Verfahrens ergeben sich bei einer Neuberechnung höhere Patientenzahlen (siehe hierzu Einordnung in Abschnitt II 1.3.2).
	PD-L1-Expression von < 1 (CPS); Erstlinientherapie (Fragestellung 2)	130–816	
a. Angaben des pU b. wird in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinhaltiger Chemotherapie zur Erstlinientherapie angewendet c. Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt. d. Die beiden Spannen zu Fragestellung 1 und 2 sind komplementär zueinander und repräsentieren rechnerisch die jeweilige maximale Spannbreite für die beiden Patientengruppen auf Basis der angenommenen Anteilswerte. CPS: Combined positive Score; GEJ: gastroösophagealer Übergang; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Der G-BA hat für Zolbetuximab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinhaltiger Chemotherapie die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- Fragestellung 1: Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit Claudin-18.2-positiven Tumoren mit einer PD-L1-Expression von ≥ 1 (CPS); Erstlinientherapie
 - Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression [CPS] ≥ 5) oder
 - Pembrolizumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie
- Fragestellung 2: Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit Claudin-18.2-positiven Tumoren mit einer PD-L1-Expression von < 1 (CPS); Erstlinientherapie
 - Cisplatin + Capecitabin oder
 - Oxaliplatin + Capecitabin oder
 - Cisplatin + S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) oder
 - Cisplatin + 5-Fluorouracil (5-FU, [nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus]) oder
 - Cisplatin + 5-FU + Folinsäure (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus) oder
 - Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin oder
 - Epirubicin + Cisplatin + 5-FU oder
 - Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin oder
 - Docetaxel + Cisplatin + 5-FU oder
 - 5-FU + Oxaliplatin + Epirubicin (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)

Zu den Angaben im Dossier

Zolbetuximab wird gemäß Fachinformation in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinhaltiger Chemotherapie angewendet [1]. Für die Kosten der fluoropyrimidin- und platinhaltigen Chemotherapie macht der pU Angaben zu 3 verschiedenen Kombinationen: Oxaliplatin in Kombination mit Capecitabin, Epirubicin in Kombination mit Oxaliplatin sowie

Oxaliplatin in Kombination mit 5-FU und Folinsäure (mFOLFOX6). Der Fachinformation (Abschnitt 5.1) [1] lassen sich die Kombinationen mit Oxaliplatin und Capecitabin der Zulassungsstudie GLOW bzw. mFOLFOX6 der Zulassungsstudie SPOTLIGHT entnehmen. Die Kombination mit Epirubicin und Oxaliplatin der Phase-II-Studie FAST [18] lässt sich der Fachinformation nicht entnehmen und wird im Folgenden analog zum Beschluss der Erstbewertung zu Zolbetuximab [9] in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

Der pU liefert Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie der Fragestellungen 1 und 2. Für die fluoropyrimidin- und platinbasierte Chemotherapie im Rahmen einer Therapie mit Nivolumab [19] macht der pU Angaben zu 3 verschiedenen Kombinationen: Oxaliplatin in Kombination mit 5-FU und Folinsäure (FOLFOX4 und mFOLFOX6) sowie Oxaliplatin in Kombination mit Capecitabin. Für die fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapie zu Pembrolizumab [20] stellt der pU die 2 Kombinationen zu Cisplatin und 5-FU bzw. Oxaliplatin und Capecitabin dar.

Darüber hinaus macht der pU für Fragestellung 2 zusätzliche Angaben zu den Kosten mit Oxaliplatin + 5-FU + Folinsäure (mFOLFOX6). Diese zusätzliche Angabe des pU wird nicht kommentiert, da sie nicht Bestandteil der benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 2 ist.

Für Nivolumab macht der pU ausschließlich Angaben für die intravenöse Darreichungsform [19]. Die subkutane Darreichungsform [21] – die ebenfalls für die vorliegende Indikation angezeigt ist – berücksichtigt er nicht. Es ist darauf hinzuweisen, dass sich auf Grundlage der subkutanen Darreichungsform abweichende Kosten für Nivolumab ergeben können.

II 2.1 Behandlungsdauer

Zu bewertende Therapie

Laut Fachinformation wird Zolbetuximab bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität angewendet [1]. Sofern in den Fachinformationen keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU für Zolbetuximab.

Für Zolbetuximab entsprechen die Angaben des pU der Fachinformation [1]. Demnach wird Zolbetuximab entweder in 2- oder 3-wöchentlichen Zyklen verabreicht.

Für die Kombinationschemotherapien von Zolbetuximab (Oxaliplatin + Capecitabin sowie Oxaliplatin + 5-FU + Folinsäure) legt der pU – jeweils mit Ausnahme von Oxaliplatin – ebenfalls rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde. Die rechnerische Annahme einer Behandlung mit Capecitabin bzw. 5-FU + Folinsäure über das gesamte Jahr lässt sich

insofern nachvollziehen, als dass die Behandlung mit Capecitabin bzw. 5-FU + Folinsäure gemäß Behandlungsprotokoll der Studie GLOW bzw. SPOTLIGHT (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Zolbetuximab [1]), nach Ermessen des Prüfarztes fortgesetzt werden konnte bis eine Progression der Erkrankung oder inakzeptable Toxizität beobachtet wurde.

Für den Behandlungsmodus der Kombinationspartner von Zolbetuximab stützt er sich auf die Angaben aus den Studien GLOW (Capecitabin + Oxaliplatin) und SPOTLIGHT (Oxaliplatin + 5-FU + Folinsäure) [1]. In der Kombination mit Capecitabin + Oxaliplatin geht der pU für Oxaliplatin von einer begrenzten Behandlungsdauer von 8 Behandlungstagen aus. In der Kombination mit 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin legt der pU für Oxaliplatin eine begrenzte Behandlungsdauer von 12 Behandlungstagen zugrunde. Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer der Kombinationspartner von Zolbetuximab entsprechen den Angaben aus den beiden Zulassungsstudien im Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Zolbetuximab [1]. Mit Bezug auf die begrenzte Behandlungsdauer für Oxaliplatin ist allerdings abschließend darauf hinzuweisen, dass ausgehend von der rechnerischen Annahme einer Behandlung über das gesamte Jahr, die Anzahl an Behandlungstagen auch höher liegen kann.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Sofern in den Fachinformationen keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU bei allen Kombinationstherapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Ausnahme der Kombination von Cisplatin mit S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) für Fragestellung 2 (siehe unten zu dieser Kombination).

Zweckmäßige Vergleichstherapie der Fragestellung 1

Laut Fachinformation [19] soll die Behandlung mit Nivolumab bis zur Progression der Erkrankung, nicht akzeptabler Toxizität oder bis zu 24 Monate bei Patientinnen und Patienten ohne Progression der Erkrankung fortgesetzt werden. Vor dem Hintergrund der Begrenzung der Behandlung mit Nivolumab auf maximal 24 Monate ist darauf hinzuweisen, dass im 2. Jahr – ausgehend von der Anzahl vollständig abgeschlossener Zyklen über den maximalen Therapiezeitraum – eine geringere Anzahl von Zyklen zu berücksichtigen wäre.

Für die Kombination von Nivolumab mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie sind Schemata in Abschnitt 5.1. der Fachinformation von Nivolumab genannt [19]. Dort findet sich der vom pU angesetzte Behandlungsmodus für die Kombination mit Capecitabin und Oxaliplatin. Für die weitere vom pU herangezogene Kombination mit 5-FU, Folinsäure und Oxaliplatin findet sich in Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Nivolumab [19] ein Hinweis auf den lokalen Standard. Der pU setzt einerseits FOLFOX4 und andererseits

mFOLFOX6 an. Deren jeweilige Angaben zum Behandlungsmodus entsprechen den Schemata aus den Tragenden Gründen des Beschlusses zu Tislelizumab (2025) [22].

Für Pembrolizumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie greift der pU auf die Angaben aus Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Pembrolizumab [20] zurück, in welchem die von ihm aufgeführten Kombinationen mit Cisplatin und 5-FU bzw. Oxaliplatin und Capecitabin dargestellt sind.

Abschließend ist darauf hinzuweisen, dass für Nivolumab – unabhängig von der Kombinationstherapie – 2- oder 3-wöchige Behandlungsintervalle [19] und für Pembrolizumab (ebenfalls unabhängig von der Kombinationstherapie) 3- oder 6-wöchige Behandlungsintervalle [20] möglich sind, die zu einer abweichenden Anzahl an Behandlungszyklen führen können.

Zweckmäßige Vergleichstherapie der Fragestellung 2

Für Cisplatin in Kombination mit S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) entsprechen die Angaben des pU der Fachinformation von S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) (Abschnitt 4.2) [23]. Dort findet sich die vom pU angesetzte maximale Gabe von 6 Zyklen für Cisplatin. Die Angabe von 13 Zyklen pro Jahr (entsprechend 273 Behandlungstagen) für S-1 (Tegafur/Gimeracil/ Oteracil) ist auf Basis der Fachinformation [23] ebenfalls nachvollziehbar.

Für Cisplatin in Kombination mit Capecitabin werden die Angaben des pU zum Behandlungsmodus in Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Capecitabin [24] genannt.

Die Kombination von Oxaliplatin mit Capecitabin wird in der Fachinformation von Capecitabin für die Behandlung des fortgeschrittenen Magenkarzinoms genannt [24]. Dort ist jedoch kein entsprechendes Behandlungsprotokoll zu entnehmen. Der pU verweist in diesem Zusammenhang zusätzlich auf die Studie Janjigian et al. (2021) [25]. Das dort entnommene Behandlungsprotokoll entspricht dem Schema aus den Tragenden Gründen der Beschlüsse zu Nivolumab (2022) [26] und Pembrolizumab (2024) [3] in einem jeweils ähnlichen Anwendungsgebiet.

Der Fachinformation von 5-FU [27] zufolge ist dessen exakte Dosierung im Rahmen einer Polychemotherapie Behandlungsprotokollen zu entnehmen, die sich in der Therapie der jeweiligen Erkrankung als wirksam erwiesen haben. Für Cisplatin in Kombination mit 5-FU sowohl mit als auch ohne Folinsäure stützt der pU seine Angaben auf die Angaben in den Tragenden Gründen der Beschlüsse zu Nivolumab (2022) [26] und Pembrolizumab (2024) [3] in einem jeweils ähnlichen Anwendungsgebiet. Für die Kombination Cisplatin + 5-FU verweist der pU zusätzlich auf die Studie Kang et al. (2009) [28]. Die Studie wird in der S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und GEJ zitiert [29]. Sämtliche Angaben zu den Wirkstoffen (Cisplatin + 5-FU bzw. Cisplatin + 5-FU + Folinsäure) entsprechen

dem Schema aus Kang et al. [28] bzw. dem Schema aus den Tragenden Gründen der Beschlüsse zu Nivolumab (2022) [26] und Pembrolizumab (2024) [3].

Für den Behandlungsmodus der Kombinationstherapien mit dem Wirkstoff Epirubicin legt der pU – mit Ausnahme für Epirubicin + Cisplatin + 5-FU – Angaben von Cunningham et al. (2008) [30] aus der Phase-3-Studie REAL-2 zugrunde. Die Studie wird in der S3-Leitlinie u. a. im Abschnitt zur tumorgerichteten palliativen Therapie der HER2-negativen Adenokarzinome zitiert [29]. Die vom pU zugrunde gelegten Behandlungsschemata entsprechen den Angaben dieser Studie. Für den Behandlungsmodus der Kombinationstherapie Epirubicin + Cisplatin + 5-FU legt der pU die Angaben von Roth et al. (2007) [31] zugrunde. Diese Studie wird ebenfalls in der S3-Leitlinie im oben erwähnten Abschnitt zitiert [29]. Deren Angaben zum Behandlungsmodus von Epirubicin + Cisplatin + 5-FU entsprechen zudem denjenigen aus der Studie von Cunningham et al. [30]. Insgesamt entsprechen die vom pU angesetzten Behandlungsschemata der Kombinationstherapien mit dem Wirkstoff Epirubicin auch den Tragenden Gründen der Beschlüsse zu Nivolumab (2022) [26] und Pembrolizumab (2024) [3].

Für Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-FU entsprechen die Angaben des pU der Fachinformation von Docetaxel (Abschnitt 4.2) [32].

II 2.2 Verbrauch

Bis auf Nivolumab und Pembrolizumab richtet sich der Verbrauch der jeweiligen Wirkstoffe nach der Körperoberfläche (KOF). Für seine Berechnungen legt der pU die DuBois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [33] zugrunde. Dies ist nachvollziehbar.

Zu bewertende Therapie

Für Zolbetuximab veranschlagt der pU für den 1. Zyklus eine Initialdosis von 800 mg/m² KOF und für die nachfolgende Erhaltungstherapie in Abhängigkeit vom Behandlungsmodus 400 mg/m² KOF (alle 2 Wochen) oder 600 mg/m² KOF (alle 3 Wochen). Dies ist für das 1. Behandlungsjahr nachvollziehbar.

Für die Berechnung des Verbrauchs von Zolbetuximab berechnet der pU zunächst den tatsächlichen Gesamtverbrauch pro Behandlungstag inklusive Verwurf, dividiert diese durch die Wirkstoffstärke einer Durchstechflasche (300 mg) und berechnet hieraus auf die 1. Nachkommastelle gerundet die Anzahl an Durchstechflaschen pro Behandlungstag (jeweils für Initial- und Erhaltungsphase) (siehe Berechnung des pU [34]). Hieraus ergibt sich grundsätzlich für die Initialphase bei 3-wöchiger Gabe und für die Initial- und Erhaltungsphase bei 2-wöchiger Gabe eine Unterschätzung des Verbrauchs, da der pU hierdurch den Verwurf pro Behandlungstag nicht berücksichtigt. Zolbetuximab ist auch in der Wirkstoffstärke von 100 mg je Durchstechflasche erhältlich. Wird sowohl für die Initialphase bei 3-wöchiger Gabe und für

die Initial- und Erhaltungsphase bei 2-wöchiger Gabe eine Kombination aus den 100 mg und 300 mg Durchstechflaschen vorgenommen, so ergibt sich ein geringerer Verwurf im Vergleich zur ausschließlichen Berücksichtigung einer 300 mg Durchstechflasche.

Die Angaben des pU zum Verbrauch der dargestellten Kombinationspartner von Zolbetuximab entsprechen der Fachinformation von Zolbetuximab bzw. den Angaben seiner zugrunde gelegten Studien in Abschnitt 5.1 [1].

Zweckmäßige Vergleichstherapie der Fragestellung 1

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Nivolumab, Pembrolizumab und den jeweiligen vom pU dargestellten Kombinationspartnern entsprechen den Fachinformationen von Nivolumab bzw. Pembrolizumab einschließlich der dortigen Abschnitte 5.1 [19,20] bzw. den Angaben aus den Tragenden Gründen des Beschlusses zu Tislelizumab (2025) [22].

Zweckmäßige Vergleichstherapie der Fragestellung 2

Die Angaben des pU zum Verbrauch je Behandlungszyklus zu den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den im vorigen Abschnitt genannten Quellen zum Behandlungsmodus [3,23-26,28,30-32].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten der Arzneimittel geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.03.2026 wieder.

Dabei ist Folgendes zu beachten:

Wie bereits in Abschnitt II 2.2 angemerkt ist Zolbetuximab auch in der Wirkstoffstärke zu 100 mg je Durchstechflasche verfügbar. Es ergeben sich abweichende Arzneimittelkosten, sofern eine Kombination aus den Wirkstoffstärken 100 mg und 300 mg erfolgt. Für die Untergrenzen bei 3- bzw. 2-wöchiger Gabe ergibt sich insgesamt eine plausible Größenordnung der Arzneimittelkosten, während die entsprechenden Obergrenzen unterschätzt sind.

Für die Kosten von Capecitabin, 5-FU und Folinsäure zieht der pU den jeweiligen Festbetrag heran und legt keinen Herstellerrabatt zugrunde. Dies ist ausschließlich für 5-FU in der Wirkstoffstärke zu je 2500 mg und für Folinsäure in der Wirkstoffstärke zu je 800 mg nachvollziehbar, da die Präparate ausschließlich von einem Hersteller verfügbar sind und somit einen Solitärstatus haben. Für Capecitabin und die weiteren vom pU zugrunde gelegten Präparate von 5-FU und Folinsäure ergeben sich niedrigere Arzneimittelkosten, wenn der Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags zugrunde gelegt wird.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Angaben des pU zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar.

Zolbetuximab ist angezeigt für HER2-negative Adenokarzinome des Magens oder des GEJ, deren Tumore Claudin-18.2-positiv sind [1]. Für einen Teil der Patientinnen und Patienten können Kosten für die Diagnostik des Claudin-18.2-Status anfallen, die der pU nicht veranschlagt.

Für Kombinationstherapien, die Cisplatin umfassen, setzt der pU Kosten für die Hydratation und forcierte Diurese an, die aufgrund der Anwendung von Cisplatin erforderlich sind [35]. Dies ist größtenteils nachvollziehbar. Dabei ist für die Kombinationen mit Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin sowie Epirubicin + Cisplatin + 5-FU darauf hinzuweisen, dass gemäß der Fachinformation [35] die Anwendung mit Mannitol erfolgen kann, wenn die Harnausscheidung nach der Hydrierung bei weniger als 100 ml bis 200 ml pro Stunde liegt. Die Anwendung mit Mannitol ist erforderlich, wenn die Cisplatindosis bei über 60 mg/m² KOF liegt [35].

Der pU berücksichtigt für sämtliche Kombinationstherapien Kosten für die ambulante Betreuung in Abhängigkeit der Dauer der Therapie am jeweiligen Behandlungstag von mehr als 2 bis 6 Stunden (Ziffern 01510 bis 01512 gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab). Dieses Vorgehen ist grundsätzlich nachvollziehbar. Allerdings können für sämtliche Kombinationstherapien weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden, beispielsweise für die regelmäßige Bestimmung verschiedener Parameter bzw. Organfunktionen [19,23,32,35-37].

Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind zum Stand 01.06.2025 plausibel [38].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Zolbetuximab in Kombination mit Capecitabin + Oxaliplatin Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 142 797,32 € bis 146 661,16 €. Für Zolbetuximab in Kombination mit mFOLFOX6 ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 165 675,07 € bis 168 549,74 €. Die jeweiligen Untergrenzen umfassen dabei die Kosten bei einer 3-wöchentlichen Gabe von Zolbetuximab, während die Obergrenzen die Kosten bei einer 2-wöchentlichen Gabe darstellen. Die Arzneimittelkosten beider Kombinationstherapien sind basierend auf dem vom pU veranschlagten Behandlungsmodus für das 1. Behandlungsjahr in der Untergrenze in der Größenordnung plausibel und in der Obergrenze unterschätzt (siehe hierzu Abschnitte II 2.2 und II 2.3). Die Angaben des pU zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind überwiegend

nachvollziehbar. Die Kosten zur Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien findet sich in Tabelle 2 Abschnitt II 2.6. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe.

Hinsichtlich der vom pU angegebenen Kosten ergeben sich ausgehend von einer Behandlung über das gesamte Jahr (außer bei Cisplatin in Kombination mit S1 [Tegafur/Gimeracil/Oteracil]) sowie unter Annahme der vom pU veranschlagten Behandlungsschemata folgende Bewertungen:

- Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sämtlicher Kombinationstherapien sind – mit Ausnahme von Nivolumab + FOLFOX4 – plausibel oder in der Größenordnung plausibel. Die Angaben von Nivolumab + FOLFOX4 sind insgesamt aufgrund der Nichtberücksichtigung eines Herstellerrabatts auf Basis des Festbetrags für Folinsäure überschätzt (siehe Abschnitt II 2.3).
- Die Angaben des pU zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar.
- Die Kosten zur Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind für alle Wirkstoffe plausibel.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Zolbetuximab + Oxaliplatin + Capecitabin	Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore Claudin-18.2-positiv sind; Erstlinientherapie	138 837,98– 141 333,68	1419,34– 1917,48	2540,00– 3410,00	142 797,32– 146 661,16 ^b	Die Arzneimittelkosten beider Kombinationstherapien sind basierend auf dem vom pU veranschlagten Behandlungsmodus für das 1. Behandlungsjahr in der Untergrenze in der Größenordnung plausibel und in der Obergrenze unterschätzt (siehe hierzu Abschnitte II 2.2 und II 2.3). Die Angaben des pU zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Zolbetuximab + Oxaliplatin + 5-FU + Folinsäure (<i>mFOLFOX6</i>)		150 094,49– 152 590,19	4319,55– 4810,58	10 770,00– 11 640,00	165 675,07– 168 549,74 ^b	

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Nivolumab + Oxaliplatin + 5-FU + Folinsäure (FOLFOX4) ^c	Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit Claudin-18.2-positiven Tumoren mit einer PD-L1-Expression von ≥ 1 (CPS); Erstlinientherapie (Fragestellung 1)	99 929,96	8639,10	20 880,00	129 449,06	Die Arzneimittelkosten sind aufgrund der Nichtberücksichtigung eines Herstellerrabatts auf Basis des Festbetrags überschätzt. Die Angaben des pU zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Nivolumab + Oxaliplatin + 5-FU + Folinsäure (mFOLFOX6) ^c		98 482,82	4319,55	13 050,00	115 852,37	Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Die Angaben des pU zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Nivolumab + Oxaliplatin + Capecitabin ^c		86 410,72	982,06	3480,00	90 872,78	
Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU		85 624,19	14 674,18– 14 729,36	12 180,00	112 478,37– 112 533,55	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Angaben des pU zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Pembrolizumab + Oxaliplatin + Capecitabin	siehe oben	91 987,25	982,06	3480,00	96 449,31	Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Die Angaben des pU zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Cisplatin + Capecitabin	Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit Claudin-18.2-positiven Tumoren mit einer PD-L1-Expression von < 1 (CPS); Erstlinientherapie ^d (Fragestellung 2)	4539,37	3155,38–3210,56	1740,00	9434,75–9489,93	Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Die Angaben des pU zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Oxaliplatin + Capecitabin		10 548,46	982,06	1740,00	13 270,52	

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Cisplatin + S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil)	siehe oben	7693,81	1131,39–1163,10	600,00	9425,20–9456,91	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Angaben des pU zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Cisplatin + 5-FU ^d		4185,40	14 674,18–14 729,36	10 440,00	29 299,58–29 354,76	
Cisplatin + 5-FU + Folinsäure ^d		11 908,70	14 674,18–14 729,36	12 180,00	38 762,88–38 818,06	
Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin		8895,18	3155,38–3210,56	3480,00	15 530,56–15 585,74	Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Die Angaben des pU zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Epirubicin + Cisplatin + 5-FU		11 273,03	60 683,18–60 738,36	39 980,00	111 936,21–111 991,39	
Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin		15 404,52	982,06	3480,00	19 866,58	
Docetaxel + Cisplatin + 5-FU		12 443,61	14 674,18–14 729,36	12 180,00	39 297,79–39 352,97	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Angaben des pU zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
5-FU + Oxaliplatin + Epirubicin ^d	siehe oben	17 782,37	60 407,50	39 980,00	118 169,87	Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Die Angaben des pU zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
a. Angaben des pU b. Die Untergrenze umfasst die Jahrestherapiekosten bei einer 3-wöchentlichen Gabe von Zolbetuximab zu 600 mg/m² KOF, die Obergrenze umfasst die Jahrestherapiekosten bei einer 2-wöchentlichen Gabe von Zolbetuximab zu 400 mg/m² KOF. c. nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (CPS) ≥ 5 d. nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus 5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined positive Score; FOLFOX: Oxaliplatin + 5-FU + Folinsäure; GEJ: gastroösophagealer Übergang; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; mFOLFOX: modifiziertes FOLFOX; KOF: Körperoberfläche; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass aufgrund von Empfehlungen in der Versorgungspraxis, Patientenpräferenzen und weiteren möglichen Neuzulassungen keine verlässliche Aussage zum Versorgungsanteil von Zolbetuximab möglich ist. Da insgesamt ein konkreter Versorgungsanteil basierend auf der sich laut pU stetig verändernden Versorgungslandschaft nicht valide geschätzt werden kann, verzichtet er auf eine Darstellung des Marktanteils sowie der Versorgungsanteile.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Astellas Pharma Europe. Vyloy 100 mg/300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 01.2026 [Zugriff: 20.03.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Zolbetuximab (Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs) [online]. 2025 [Zugriff: 06.11.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11410/2025-04-17_AM-RL-XII_Zolbetuximab_D-1111_TrG.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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]. 2024 [Zugriff: 04.03.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10583/2024-06-20-AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-1024_TrG.pdf.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-146_nivolumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Adenokarzinom des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus) – 2. Addendum zum Auftrag A21-146 [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/g22-13_nivolumab_addendum-zum-auftrag-a21-146_v1-0.pdf.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Zolbetuximab (Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 03.02.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/G24-32>.

7. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag (31.12.2024) [online]. 2026. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/12411/table/12411-0001/search/s/YmV2JUMzJUI2bGtIcnVuZyUyMHN0aWNodGFncw==>.

8. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2024. (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13) [online]. 2025 [Zugriff: 23.02.2026]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2024.pdf.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Zolbetuximab - Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs) [online]. 2025 [Zugriff: 27.02.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7163/2025-04-17_AM-RL-XII_Zolbetuximab_D-1111_BAnz.pdf.

10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tislelizumab (Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, HER2-negativ); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 02.04.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-131>.

11. Ireland; BM. Tevimbra 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 10.2025 [Zugriff: 18.06.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, HER2-negativ); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-02>.

13. Pellino A, Brignola S, Riello E 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.

14. Terán E, Pazo R, Caritá L et al. Claudin 18.2 expression in gastroesophageal adenocarcinoma: biomarker overlap and association with clinical outcomes in a European cohort. 2026; 11(2): 106053. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2025.106053>.

15. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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);

Tislelizumab (Neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, PD-L1-Expression TAP-Score = 5, HER2-, Erstlinie, Kombination mit Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie) [online]. 2025 [Zugriff: 15.07.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7264/2025-06-18_AM-RL-XII_Tislelizumab_D-1149_BAnz.pdf.

16. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Magen (C16). Inzidenz, Fallzahlen für die Jahre 2019-2023 in Deutschland, nach Geschlecht [online]. 2025 [Zugriff: 23.02.2026]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.

17. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Magen (C16). 5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen für die Jahre 2019-2023 in Deutschland, nach Geschlecht [online]. 2025 [Zugriff: 23.02.2026]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.

18. Astellas Pharma Global Development. 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). 2019.

19. Bristol-Myers Squibb Pharma. OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 2026 [Zugriff: 20.03.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

20. Sharp Dohme. KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 2025 [Zugriff: 04.03.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

21. Bristol-Myers Squibb. OPDIVO 300 mg, 600 mg Injektionslösung [online]. 05.2026 [Zugriff: 29.05.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

22. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) – Tislelizumab (Neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, PD-L1-Expression TAP-Score $\geq$ 5, HER2-, Erstlinie, Kombination mit Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie) [online]. 2025 [Zugriff: 04.03.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11578/2025-06-18_AM-RL-XII_Tislelizumab_D-1149_TrG.pdf.
23. Nordic Group. Teysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 2022 [Zugriff: 04.03.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
24. Hexal. Capecitabin HEXAL Filmtabletten: Fachinformation [online]. 2025 [Zugriff: 04.03.2026]. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
25. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2021; 398(10294): 27-40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00797-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00797-2).
26. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus, CPS $\geq$ 5, HER2-negativ, Erstlinie, Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie) (Therapiekosten) [online]. 2022 [Zugriff: 04.03.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8651/2022-07-12_AM-RL-XII_Nivolumab_D-762_TrG.pdf.
27. Bendalis. Benda-5 FU 50 mg/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. 2026 [Zugriff: 20.03.2026]. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
28. Kang YK, Kang WK, Shin DB et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. Ann Oncol 2009; 20(4): 666-673. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn717>.

29. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutschen Krebsgesellschaft, Deutschen Krebshilfe. S3-Leitlinie Magenkarzinom–Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs, Langversion 3.1, AWMF Registernummer: 032-009OL [online]. 2025 [Zugriff: 25.03.2026]. URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/magenkarzinom/>.
30. Cunningham D, Starling N, Rao S et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med 2008; 358(1): 36-46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa073149>.
31. Roth AD, Fazio N, Stupp R et al. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil; docetaxel and cisplatin; and epirubicin, cisplatin, and fluorouracil as systemic treatment for advanced gastric carcinoma: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. J Clin Oncol 2007; 25(22): 3217-3223. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.0135>.
32. Zentiva Pharma. Docetaxel Zentiva 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 2023 [Zugriff: 04.03.2026]. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
33. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht [online]. 2025 [Zugriff: 02.09.2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
34. Astellas Pharma. Berechnung der Jahrestherapiekosten. 2026.
35. Accord Healthcare. Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 2023 [Zugriff: 04.03.2026]. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
36. Bendalis. Oxali-Bendalis 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 2025. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
37. Hikma Farmacêutica. Epirubicin Hikma 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 2023 [Zugriff: 04.03.2026]. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
38. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2025 [Zugriff: 02.09.2025]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_37.EV.pdf.