

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

24. Februar 2025

Stellungnahme zur

Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V

Zolbetuximab

(Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen oder metastasierten, HER2-negativen, Claudin (CLDN)18.2-positiven Adenokarzinoms von Magen oder gastroösophagealem Übergang, Kombination mit Chemotherapie)

veröffentlicht am 3. Februar 2025

Vorgangsnummer 2024-11-01-D-1111

IQWiG Bericht Nr. 1926

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Zolbetuximab (Vyloy®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht
 5. Kombinationstherapie
 6. Klinische Bewertung des Nutzens
 7. Diskussion
 8. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Zolbetuximab (Vyloy®) ist ein weiteres Verfahren der frühen Nutzenbewertung für ein neues Arzneimittel zur systemischen Therapie des Adenokarzinoms des Magens und des gastroösophagealen Übergangs. Zolbetuximab ist zugelassen in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-haltiger Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2- negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (AEG), deren Tumore Claudin(CLDN)18.2-positiv sind. Der G-BA hat den Bericht erstellt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Zolbetuximab

| Subgruppen | ZVT | pU | | G-BA | |
|------------|-----|--------------|--------------------|--------------|--------------------|
| | | Zusatznutzen | Ergebnissicherheit | Zusatznutzen | Ergebnissicherheit |
| - | - | beträchtlich | Beleg | - | - |

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Basis der frühen Nutzenbewertung sind die Daten von 3 internationalen, randomisierten Studien:
 - FAST, Phase-II-Studie, Kontrollarm: Epirubicin / Oxaliplatin / Capecitabin (EOC)
 - GLOW, Phase-III-Studie, Kontrollarm: Capecitabin / Oxaliplatin (CAPOX)
 - SPOTLIGHT, Phase-III-Studie, Kontrollarm: 5-Fluorouracil / Folinsäure / Oxaliplatin (mFOLFOX)

Die Kontrollarme von GLOW und SPOTLIGHT entsprechen dem deutschen Versorgungstext.

- Formal wurde aufgrund des Orphan-Drug-Status keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.
- Die Hinzunahme von Zolbetuximab führte in GLOW und in SPOTLIGHT zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der Gesamtüberlebenszeit.
- Die häufigsten, schweren Nebenwirkungen von Zolbetuximab sind Übelkeit, Erbrechen und Appetitlosigkeit. Sie treten vor allem in den ersten Therapiekursen auf.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Zolbetuximab aus der Studie GLOW den Grad 2, aus der Studie SPOTLIGHT den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Die Bestimmung der CLDN18.2-Expression gehört jetzt zur Standarddiagnostik bei Pat. mit fortgeschrittenem, inoperablem Adenokarzinom von Magen und gastroösophagealem Übergang. Bei CLDN18.2-Positivität, definiert als $\geq 75\%$ der Tumorzellen färben positiv für CLDN18.2 mit einem Immunhistochemiescore 2+ oder 3+, verbessert die Hinzunahme von Zolbetuximab zur Standardchemotherapie die Prognose.

2. Einleitung

Das Magenkarzinom gehört zu den häufigen malignen Erkrankungen. Wie in anderen Teilen der westlichen Welt nimmt die Inzidenz auch in Deutschland in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich ab. Im Gegensatz dazu nahm die Häufigkeit der Adenokarzinome des gastro-ösophagealen Übergangs (AEG) in den vergangenen vier Jahrzehnten dramatisch zu. Männer sind beim Magenkarzinom doppelt so

häufig betroffen wie Frauen. Beim AEG ist die höhere Prävalenz von Männern noch deutlich stärker ausgeprägt. Die Prognose der Pat. wird vor allem vom Stadium, aber auch von Histologie, Allgemeinzustand und Komorbidität bestimmt.

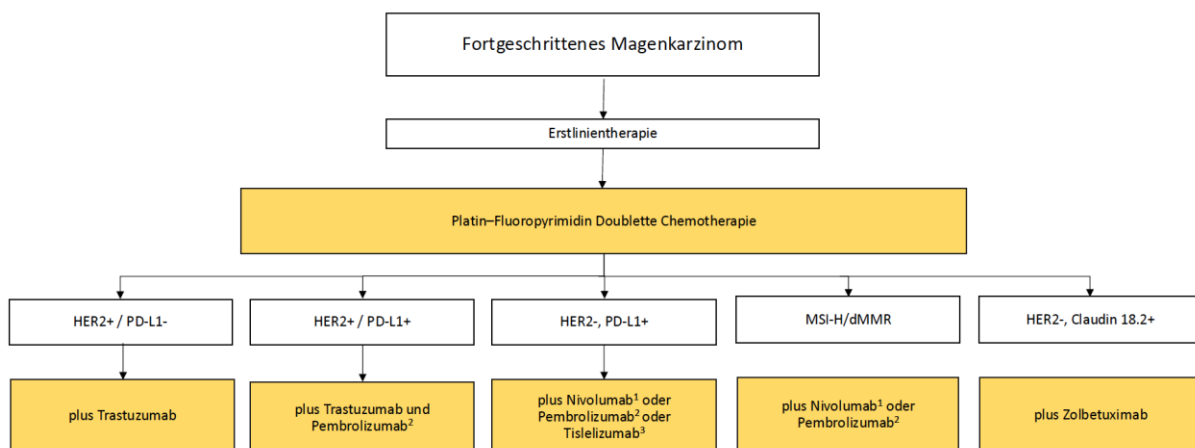
Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Die Prognose der Pat. wird vor allem vom Stadium, aber auch von Histologie, Allgemeinzustand und Komorbidität bestimmt.

In frühen und lokal begrenzten Stadien ist der Therapieanspruch kurativ, im metastasierten Stadium besteht nach dem heutigen Stand des Wissens keine kurative Therapieoption [1-3]. Vor Einleitung einer systemischen Therapie im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium war bisher in der Standarddiagnostik die Befundung von HER2, PD-L1 Combined Positivity Score (CPS) und Mismatch-Repair-Enzymen (bzw. Mikrosatelliteninstabilität).

3. Stand des Wissens

Ein aktueller Therapiealgorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms [2]



Die Bestimmung von Claudin 18.2 war bisher nicht Therapie-steuernd und gehörte nicht zur Diagnostik. Dies hat sich mit Zulassung von Zolbetuximab geändert; der aktualisierte Therapiealgorithmus ist kurz vor Publikation und beinhaltet die routinemäßige Bestimmung des Claudin 18.2 (CLDN18.2) Status und die daraus abgeleitete Empfehlung zur Behandlung mit Zolbetuximab in Ergänzung zu FOLFOX oder CapOx . Claudine sind Moleküle in den Verbindungszonen (tight junctions) zwischen Zellen. Aufgaben sind Regulation der Permeabilität, der Barrierefunktion und der Polarität epithelialer Zellschichten. CLDN18.2 ist physiologisch nur in den Mukosazellen des Magens nachweisbar, pathologisch auch beim Adenokarzinom des Magens. Der Expressionsgrad von CLDN18.2 zeigt große interindividuelle Variabilität. Eine Expression im Bereich $\geq 75\%$ der Tumorzellen findet sich etwa bei einem Drittel der Pat.

Zolbetuximab ist ein chimärer monoklonaler IgG1-Antikörper, der an CLDN18.2 bindet und damit eine antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC) und komplementabhängige Zytotoxizität induziert.

Daten aus Phase-III-Studien zur Kombination von Zolbetuximab mit Chemotherapie in der Erstlinientherapie des CLDN18.2-positiven Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Therapie mit Zolbetuximab in Kombination mit Chemotherapie bei Pat. mit CLDN18.2+ Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs

| Studie | Risikogruppe | Kontrolle | Neue Therapie | N ¹ | RR ² | PFÜ ³ (HR ⁴) | ÜLZ ⁵ (HR ³) |
|----------------------------|--|-----------------------|----------------------------|----------------|---|---|---|
| GLOW [4], Dossier | fortgeschritten nicht resezierbar, oder metastasiert, HER2-, CLDN18.2+ | CAPOX + Placebo | CAPOX + Zolbetuximab | 507 | 40,3 ⁶ vs 42,5 n. s. ⁸ | 6,8 vs 8,2 0,689 ⁷ p = 0,0009 | 12,2 vs 14,3 0,763 p = 0,0094 |
| SPOT-LIGHT [5], Dossier | fortgeschritten nicht resezierbar, oder metastasiert, HER2-, CLDN18.2+ | mFOLFOX6 + Placebo | mFOLFOX6 + Zolbetuximab | 565 | 48 ⁶ vs 48 n. s. | 8,9 vs 11,0 0,734 ⁷ p = 0,0048 | 15,6 vs 18,2 0,784 p = 0,0149 |

¹ N - Anzahl Pat.; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie**; ⁷ **Hazard Ratio für neue Therapie**; ⁸ n.s. – nicht signifikant;

4. Dossier und Bewertung von Zolbetuximab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Standard in der Erstlinienchemotherapie des fortgeschrittenen nichtresezierbaren oder metastasierten Adenokarzinoms von Magen oder gastroösophagealem Übergang ist eine Chemotherapie-Doublette. Diese beinhaltet

- Fluoropyrimidin: 5-FU, Capecitabin
- Platin: Cisplatin, Oxaliplatin (im deutschen Versorgungsalltag weit überwiegend Oxaliplatin aufgrund der besseren Verträglichkeit und leichteren Applizierbarkeit bei gleicher Effizienz)

Wir beschränken uns bei Präsentation und Diskussion der Ergebnisse auf die beiden Studien GLOW und SPOTLIGHT, bei denen der Kontrollarm dem aktuellen deutschen Versorgungskontext entspricht.

4. 2. Studien

Basis der frühen Nutzenbewertung im Dossier des pU sind drei internationale, randomisierte Studien:

- GLOW: Phase-III-Studie, Placebo-kontrolliert, Komparator: CAPOX (Capecitabin / Oxaliplatin); keine deutschen Zentren beteiligt [4]
- SPOTLIGHT: Phase-II-Studie, Placebo-kontrolliert, Komparator: mFOLFOX6 (5-Fluoropyrimidin, Folsäure, Oxaplatin); deutsche Zentren beteiligt [5]
- FAST: Phase-II-Studie, offen, Komparator: EOC (Epirubicin, Oxaliplatin, Capecitabin), deutsche Zentren beteiligt [6]

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat. mit rezidiviertem/refraktärem Magenkarzinom. Die Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte von GLOW und SPOTLIGHT. Die Hinzunahme von Zolbetuximab führte zur signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Der Effekt ist nachhaltig: In SPOTLIGHT lag der Anteil von überlebenden Pat. nach 36 Monaten bei 20,9% im Zolbetuximab- und bei 13,7% im Placebo-Arm, in GLOW bei 18,3% vs 7,9%.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Ansprechrate

Das progressionsfreie Überleben (PFÜ) war primärer Endpunkt in beiden Studien. Hier wurde das PFÜ in GLOW im Median um 1,4 Monate (HR 0,689) und in SPOTLIGHT im Median um 2,1 Monate (HR 0,734) verlängert. Beide Unterschiede sind statistisch signifikant zugunsten des Zolbetuximab-Arms.

Die radiologischen Ansprechraten lagen bei 42,5 bzw. 48%, sie waren nicht unterschiedlich zwischen Zolbetuximab- und Placebo-Arm.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome wurden mittels des validierten Fragebogens EORTC-QLQ-C30 ermittelt. Hier zeigen sich nur wenige Veränderungen. Insbesondere in den generischen Skalen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 traten in SPOTLIGHT bei 87% im Zolbetuximab-Arm vs 78% im Placebo-Arm auf. Häufiger unter Zolbetuximab waren Übelkeit, Erbrechen und Appetitlosigkeit. Die Therapieabbruchrate aufgrund der Nebenwirkungen bei Zolbetuximab lag bei 20%, bei Placebo bei 11% [5].

Schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 traten in GLOW bei 82,8% im Zolbetuximab-Arm vs 69,9% im Placebo-Arm auf.

4. 4. Bericht des G-BA

Der Bericht des IQWiG ist deskriptiv. Im Unterschied zum Dossier der pU beschränkt sich der Bericht auf die Studien GLOW und SPOTLIGHT. In der deskriptiven Zusammenfassung werden in beiden Studien signifikante Unterschiede zugunsten von Zolbetuximab gesehen. PFÜ wird nicht ausgewertet, auch nicht die Ansprechrate.

5. Kombinationstherapie

Zolbetuximab wird regelhaft in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-haltigen Chemotherapie eingesetzt, nicht mit einem „neuen“ Arzneimittel.

6. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen

wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Zolbetuximab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor.

| | | | |
|----------------|--------------|-----------|-------|
| ESMO-MCBS v1.1 | Zolbetuximab | GLOW | 2 [7] |
| | | SPOTLIGHT | 4 [8] |

7. Diskussion

Diese frühen Nutzenbewertung von Zolbetuximab in Kombination mit Chemotherapie in der Erstlinientherapie von Pat. mit HER2-, CLDN18.2+, fortgeschrittenem/nicht resezierbarem oder metastasiertem Adenokarzinom von Magen oder gastroösophagealem Übergang folgt den Regelungen der Bewertung von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen.

Studien

Es liegen erfreulicherweise Daten aus drei randomisierten Studien vor, zwei wurden mit intensiver deutscher Beteiligung konzipiert und durchgeführt. Allerdings hatte die erste dieser Studien, die randomisierte Phase-II-Studie FAST die Chemotherapie Epirubicin/Oxaliplatin/Capecitabin als Chemotherapie-Basis. Diese Kombination wird heute nicht mehr in den in Deutschland gültigen Leitlinien empfohlen, war zum Zeitpunkt der Durchführung der FAST Studie jedoch ein international empfohlener Standard.

Die beiden Phase-III-Studien GLOW und SPOTLIGHT entsprechen in ihren Kontrollarmen dem deutschen Versorgungskontext. In der Metaanalyse des pharmazeutischen Unternehmers wird eine Metaanalyse allerdings nur von GLOW und FAST vorgelegt.

Endpunkte

Entscheidender Endpunkt bei dieser Indikation ist die Gesamtüberlebenszeit. Sie wird in den beiden relevanten Studien signifikant verlängert. In GLOW ist die mediane Gesamtüberlebenszeit in beiden Studienarmen kürzer als in SPOTLIGHT. Das ist wahrscheinlich Folge von Unterschieden der Patientenkollektive in den beteiligten Ländern einschl. Verfügbarkeit von Zweit- und Drittlinientherapien.

Klinisch relevant ist nicht nur die Verlängerung der medianen Überlebenszeit, sondern auch die Nachhaltigkeit der Effekte über bis zu 3 Jahre.

Nebenwirkungen und Lebensqualität

Zolbetuximab führte in SPOTLIGHT zu einer leichten Erhöhung der Rate schwerer unerwünschter Ereignisse, nicht in GLOW. Die führenden Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Appetitlosigkeit treten vor allem in den ersten Therapiezyklen auf und lassen dann nach.

Die Lebensqualität war in den beiden Studienarmen jeweils stabil und wurde durch die Nebenwirkungen von Zolbetuximab nicht signifikant beeinträchtigt. Die diesbezüglichen Daten von GLOW und SPOTLIGHT sind in einer aktuellen Metaanalyse zusammengefasst [9].

Fazit

Die Bestimmung von CLDN18.2 gehört jetzt zur Standarddiagnostik bei Pat. mit fortgeschrittenem, inoperablem Adenokarzinom von Magen und gastroösophagealem Übergang. Zolbetuximab verlängert die progressionsfreie und die Gesamtüberlebenszeit. Die Wirksamkeit wird, vor allem aufgrund ihrer

Nachhaltigkeit, als klinisch relevant eingeschätzt. Die Daten zeigen eine etwa doppelt so hohe Überlebenswahrscheinlichkeit nach 3 Jahren in den Zolbetuximab-behandelten Patientengruppen.

8. Literatur

1. AWMF S3 Leitlinie: Magenkarzinom - Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs. 2019. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-009OL.html>
2. Lordick F et al.: Magenkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status März 2025. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@_@guide-line/html/index.html
3. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S et al.: Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 33:1005-1020, 2022. DOI:[10.1016/j.annonc.2022.07.004](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.004)
4. Sahin U, Türeci Ö, Manikhas G et al.: FAST: a randomised phase II study of zolbetuximab (IMAB362) plus EOX versus EOX alone for first-line treatment of advanced CLDN18.2-positive gastric and gastro-oesophageal adenocarcinoma. Ann Oncol 32:609-619, 2021. DOI: [10.1016/j.annonc.2021.02.005](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.02.005)
5. Shitara K, Lordick F, Bang YJ 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 401:1655-1668, 2023. DOI:[10.1016/S0140-6736\(23\)00620-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00620-7)
6. 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 29:2133-2141, 2023. DOI:[10.1038/s41591-023-02465-7](https://doi.org/10.1038/s41591-023-02465-7)
7. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)
8. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)
9. Lordick F, van Cutsem E, Shitara K et al.: Health-related quality of life in patients with CLDN18.2-positive, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the SPOTLIGHT and GLOW clinical trials. ESMO Open 9:103663, 2024. DOI: [10.1016/j.esmoop.2024.103663](https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.103663)

Stellungnehmer

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Dirk Arnold (Asklepios Tumorzentrum Hamburg), Prof. Dr. Florian Lordick (Universitätsklinikum, Universitäres Krebszentrum Leipzig UCCL, Leipzig), Prof. Dr. Markus Möhler (Universitätsmedizin Mainz, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Gastroenterologische Onkologie, Mainz) und Prof. Dr. Michael Quante (Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Innere Medizin II, Gastrointestinale Onkologie, Freiburg) erarbeitet.