

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

7. September 2026

Stellungnahme zur

**Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V
(Neubewertung nach Überschreiten der Umsatzgrenze)**

Zolbetuximab

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

veröffentlicht am 17. August 2026

Vorgangsnummer 2026-05-15-D-1329

IQWiG Bericht Nr. 2311

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

Diese erneute Nutzenbewertung von Zolbetuximab (Vyloy®) wird nach Überschreiten der gesetzlich festgelegten Umsatzgrenze durchgeführt. 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
PD-L1 $\geq$ 1 (CPS)	- Nivolumab oder Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie	nicht belegt	-	nicht belegt	-
PD-L1 <1 (CPS)	- Platin- und FP-haltige Kombinationschemotherapie	beträchtlich	Hinweis	gering	Anhaltspunkt

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Basis dieser frühen Nutzenbewertung sind die Daten der internationalen, randomisierten Phase-III-Studie GLOW zum Vergleich von Zolbetuximab / Capecitabin / Oxaliplatin (CAPOX) vs Capecitabin / Oxaliplatin (CAPOX). Das Dossier beschränkt sich auf die Darstellung der Ergebnisse von PD-L1 positiven Pat. Damit reduziert sich die Zahl der Pat. von 507 auf 172. Daten aus der randomisierten Studie SPOTLIGHT werden ergänzend in einer Metaanalyse dargestellt.
- Die Hinzunahme von Zolbetuximab führte in GLOW zur signifikanten Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit und zur Erhöhung der Überlebensrate nach 36 Monaten.
- Die häufigsten, schweren Nebenwirkungen von Zolbetuximab sind Übelkeit, Erbrechen und Appetitlosigkeit. Sie treten vor allem in den ersten Therapiekursen auf. Optimales Nebenwirkungsmanagement ist Bestandteil der Therapiedurchführung. Die Therapieabbruchrate aufgrund schwerer unerwünschter Ereignisse lag bei 31,3% im Zolbetuximab- vs 25,3% im Kontroll-Arm.
- 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.
- Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Ausführlich wird die optimale Antiemese diskutiert. Eine kritische Diskussion der Validität von PD-L1-Schwellenwerten als Therapie-Trigger fehlt.

Die Bestimmung von CLDN18.2 und PD-L1 gehört zur Standarddiagnostik bei Pat. mit fortgeschrittenem, inoperablem Adenokarzinom von Magen und gastroösophagealem Übergang. Bei CLDN18.2-positiven und PD-L1-negativen Pat. ist die Hinzunahme von Zolbetuximab jetzt zum Therapiestandard geworden.

Eine alleinige dichotome Abgrenzung anhand einer vorhandenen bzw. fehlenden PD-L1-Expression bildet die klinische Entscheidungssituation bei CLDN18.2-positivem Magen- bzw. gastroösophagealem Übergangskarzinom allerdings nur unvollständig ab.

2. Einleitung

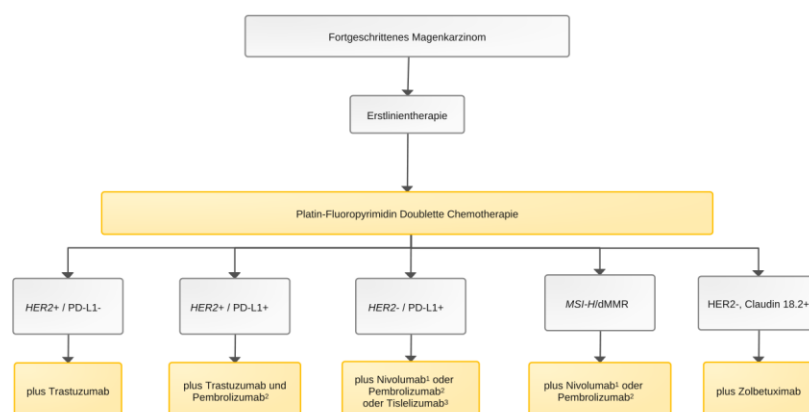
Das Magenkarzinom gehört zu den häufigen malignen Erkrankungen. Wie in anderen Teilen der westlichen Welt nimmt die Inzidenz auch in Deutschland in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich ab. Im Gegensatz dazu nahm die Häufigkeit der Adenokarzinome des gastro-ösophagealen Übergangs (AEG) in den vergangenen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

3. Stand des Wissens

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 ist folgende Standarddiagnostik erforderlich: Ein aktueller Therapiealgorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms [2]

Algorithmus für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms



Legende:

¹ Nivolumab in Europa zugelassen bei PD-L1 CPS ≥ 5 entsprechend Checkmate-649-Studie;

² Pembrolizumab in Europa zugelassen bei Adenokarzinomen des Ösophagus bei PD-L1 CPS ≥ 10 entsprechend Keynote-590-Studie und bei HER2 negativen und HER2 positiven Adenokarzinomen des Magens und ösophago-gastralen Übergangs bei PD-L1 CPS ≥ 1 entsprechend Keynote-859-Studie und Keynote 811-Studie;

³ Tislelizumab in Europa zugelassen bei Adenokarzinomen des Magens und ösophago-gastralen Übergangs bei PD-L1 TAP $\geq 5\%$.

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	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ³)
--------	--------------	-----------	---------------	----------------	--	--

GLOW [4], Dossier	fortgeschritten nicht resezierbar, oder me- tastasiert, HER2-, CLDN18.2+, alle	CAPOX + Placebo	CAPOX + Zolbetuximab	507	6,8 vs 8,2 0,689 ⁷ p = 0,0009	12,2 vs 14,4 0,771 p = 0,0118
	PD-L1 <1, CPS			172	7,3 vs 8,8 0,686 ⁷ p = 0,0628	12,1 vs 15,5 0,680 p = 0,0451
GLOW und SPOTLIGHT, Metaanalyse [5], Dossier	PD-L1 <1, CPS	CAPOX / FOLFOX6 + Placebo	CAPOX / FOL- FOX6 + Pla- cebo	413		14,1 vs 17,3 0,709 p = 0,0047

¹ N - Anzahl Pat.; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ULZ - 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 vor allem auf die Studien GLOW. Der Kontrollarm entspricht dem aktuellen deutschen Versorgungskontext.

4. 2. Studien

Schwerpunkt dieser erneuten Nutzenbewertung ist die internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie GLOW. Die in der ersten frühen Nutzenbewertung ebenfalls im Dossier ausführlicher dargestellte Phase-II-Studie SPOTLIGHT wird im Rahmen einer Metaanalyse von GLOW und SPOTLIGHT erwähnt. Die Phase-II-Studie FAST wird nicht im Dossier diskutiert.

Entsprechend der Zulassung beschränkt sich das Dossier auf Pat. mit Nachweis einer PD-L1-Expression. Die Hinzunahme von Pat. mit unbekanntem PD-L1-Status berücksichtigen wir nicht, da diese Situation nicht dem deutschen Versorgungsstandard entspricht.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat. mit rezidiertem/refraktärem Magenkarzinom. Die Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte von GLOW und SPOTLIGHT. Die Hinzunahme von Zolbetuximab führte zur signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit mit einem p-Wert von 0,0451. Der Effekt ist nachhaltig. Das Plateau der Überlebensrate liegt nach 3 Jahren etwas doppelt so hoch im Zolbetuximab-Arm im Vergleich zur Chemotherapie-Kontrolle.

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 bei den PD-L1-positiven Pat. im Median um 1,5 Monate verlängert, der p-Wert liegt bei 0,0628.

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 GLOW bei 77,1% im Zolbetuximab-Arm vs 65,5% im Placebo-Arm auf. Die häufigsten schweren unerwünschten Ereignisse sind Übelkeit, Erbrechen, gastrointestinale Beschwerden, Neutropenie, Anämie und Fatigue.

Die Therapieabbruchraten aufgrund schwerer unerwünschter Ereignisse sind in beiden Armen hoch mit 31,3% im Zolbetuximab- vs 25,3% im Chemotherapie-Arm.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Bei PD-L1-positiven Pat. sieht der Bericht keinen Zusatznutzen. Bei PD-L1-negativen Pat. wird der Anhalt für einen geringen Zusatznutzen berechnet.

Bei der Analyse der Studienergebnisse legt der Bericht großen Wert auf die Durchführung der Antiemese. In der Versorgung sind die Empfehlungen zur Antiemese standardisiert, bei gleichzeitiger Betonung der Patienten-individuellen Anpassung bei jedem Therapiekurs.

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	[Gesamtkollektiv, 6]
		SPOTLIGHT	2	[Gesamtkollektiv, 7]

7. Diskussion

Diese erneute 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 beschränkt sich auf den Einsatz bei Pat. ohne Nachweis einer PD-L1-Expression. Diese Beschränkung ist sinnvoll, da es keine Daten vergleichender Studien von Zolbetuximab versus Immuncheckpoint-Inhibitoren gibt.

Subgruppen

Die vorliegende erneute Nutzenbewertung von Zolbetuximab in Kombination mit Chemotherapie in der Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem, CLDN18.2-positivem, lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs beschränkt sich auf Patientinnen und Patienten ohne Nachweis einer PD-L1-Expression.

Diese Abgrenzung ist aus methodischer Sicht zunächst nachvollziehbar, da keine randomisierten direkten Vergleichsdaten zwischen Zolbetuximab plus Chemotherapie und einem Immuncheckpoint-Inhibitor plus Chemotherapie vorliegen. Aus klinischer Sicht ist eine strikte Trennung der Therapieoptionen allein anhand der PD-L1-Expression jedoch nur eingeschränkt begründbar. Die Limitationen der PD-L1-Bestimmung als prädiktiver Biomarker für die Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren beim Magenkarzinom sind gut dokumentiert. Hierzu zählen insbesondere die Variabilität der verwendeten Assays und Cut-off-Werte, die intratumorale und zeitliche Heterogenität der PD-L1-Expression sowie die begrenzte Trennschärfe insbesondere im Bereich niedriger positiver CPS-Werte.

Entsprechend wird der Einsatz von Zolbetuximab bei gleichzeitig nachgewiesener PD-L1-Expression in den aktuellen Therapieempfehlungen nicht grundsätzlich ausgeschlossen. Auch in der klinischen Praxis stellt eine positive PD-L1-Testung für sich genommen keine Kontraindikation für eine CLDN18.2-gerichtete Therapie dar. Vielmehr müssen bei Koexpression von CLDN18.2 und PD-L1 beide Biomarker im klinischen Gesamtkontext bewertet werden.

Die biologische und klinische Interaktion zwischen CLDN18.2-Expression und PD-L1-Expression sowie deren Bedeutung für die relative Wirksamkeit der jeweiligen Therapieoptionen sind bislang nicht abschließend geklärt. Bei Pat. mit Koexpression von CLDN18.2 und PD-L1 kann grundsätzlich sowohl eine Chemotherapie in Kombination mit Zolbetuximab als auch eine Chemotherapie in Kombination mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor geeignete Erstlinienoptionen darstellen können. Eine regelhafte Kombination beider biologischer Therapieprinzipien kann auf Grundlage der derzeit verfügbaren Evidenz hingegen noch nicht empfohlen werden.

Von besonderer klinischer Relevanz ist die Situation einer niedrigen PD-L1-Expression. Bei niedrigen CPS-Werten ist der zusätzliche Nutzen einer Immuncheckpoint-Inhibition gegenüber alleiniger Chemotherapie deutlich weniger ausgeprägt als bei hoher PD-L1-Expression und hinsichtlich seiner klinischen Relevanz differenziert zu bewerten. Demgegenüber wurde für Zolbetuximab bei entsprechend selektierten CLDN18.2-positiven Tumoren in zwei randomisierten Phase-III-Studien ein konsistenter klinischer Nutzen in Kombination mit Chemotherapie gezeigt.

Bei Koexpression beider Biomarker sollte die Therapieentscheidung deshalb nicht schematisch allein aufgrund des Nachweises einer PD-L1-Expression getroffen werden. Insbesondere bei niedriger PD-L1-Expression kann Zolbetuximab plus Chemotherapie bei CLDN18.2-Expression ($\geq 75\%$ der Tumorzellen, immunhistochemisch Score 2+ oder 3+) eine medizinisch gut begründete Therapieoption darstellen. Neben dem Biomarkerprofil sollten dabei auch individuelle Patientencharakteristika, Komorbiditäten, das unterschiedliche Nebenwirkungsspektrum der verfügbaren Therapien sowie die Patientenpräferenz berücksichtigt werden.

Studien

Die Daten im Dossier des pharmazeutischen Herstellers unterscheiden sich von der ersten, frühen Nutzenbewertung. Die Daten der FAST-Studie werden jetzt nicht mehr aufgeführt. Das ist konsequent, da der Kontrollarm in FAST mit der Chemotherapie Epirubicin/Oxaliplatin/Capecitabin nicht dem deutschen Standard entspricht.

Durch die Beschränkung des Dossiers auf Pat. ohne Expression von PD-L1 reduziert sich die Zahl der ausgewerteten Pat., entsprechend ist Unsicherheit erhöht.

Endpunkte

Entscheidender Endpunkt bei dieser Indikation ist die Gesamtüberlebenszeit. Sie wird in den beiden relevanten Studien signifikant verlängert. Von besonderer Bedeutung ist nicht nur die Verlängerung der medianen Überlebenszeit, sondern auch die Nachhaltigkeit der Effekte über zu 3 Jahre hinaus.

Nebenwirkungen und Lebensqualität

Zolbetuximab führte zu einer Erhöhung der Rate schwerer unerwünschter Ereignisse. Die führenden Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Appetitlosigkeit treten vor allem in den ersten Therapiezyklen auf und lassen dann nach. Ein optimales, leitliniengerechtes Management von Übelkeit und Erbrechen ist obligat und hat Einfluss auf den Therapieverlauf [8].

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

Die Bestimmung von CLDN18.2 und PD-L1 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. Mai 2025. <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 August 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.an-nonc.2022.07.004](https://doi.org/10.1016/j.an-nonc.2022.07.004)
4. 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)
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. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)
7. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)
8. Shitara K, Smyth E, Lordick F et al.: Impact and effective management of nausea/vomiting on patients treated with zolbetuximab + chemotherapy: insights from the phase III SPOTLIGHT and GLOW studies. ESMO Open 11:105931, 2026. DOI: [10.1016/j.esmoop.2025.105931](https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2025.105931)
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)