

# Zolbetuximab (Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs)

Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

A horizontal bar with a dark blue background and white text. The text 'DOSSIERBEWERTUNG' is centered within the bar. Below the bar is a row of 18 small squares in various shades of blue and grey.

**DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: G24-32

Version: 1.0

Stand: 30.01.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 1926

DOI: 10.60584/G24-32

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Zolbetuximab (Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs) –  
Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

01.11.2024

## Interne Projektnummer

G24-32

## DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/G24-32>

## 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: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Zitiervorschlag**

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: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/G24-32>.

**Schlagwörter**

Zolbetuximab, Magentumoren, Ösophagustumoren, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

**Keywords**

Zolbetuximab, Stomach Neoplasms, Esophageal Neoplasms, Health Care Costs, Epidemiology

**Medizinisch-fachliche Beratung**

- Jochem Potenberg, Ev. Waldkrankenhaus, Berlin

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.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Nadia Abu Rajab
- Christiane Balg
- Christopher Kunigkeit
- Sarah Mostardt

# Inhaltsverzeichnis

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| <b>Tabellenverzeichnis .....</b>  | <b>v</b>     |
| <b>Abbildungsverzeichnis .....</b>  | <b>vi</b>    |
| <b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>   | <b>vii</b>   |
| <b>1 Hintergrund.....</b>   | <b>1</b>     |
| <b>1.1 Anwendungsgebiet.....</b>  | <b>1</b>     |
| <b>1.2 Verlauf des Projekts.....</b>  | <b>1</b>     |
| <b>1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs .....</b>  | <b>2</b>     |
| <b>2 Nutzenbewertung und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....</b>   | <b>3</b>     |
| <b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie .....</b>  | <b>4</b>     |
| <b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch<br/>bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....</b> | <b>4</b>     |
| 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....   | 4            |
| 3.1.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....   | 4            |
| 3.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....   | 4            |
| 3.1.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU.....   | 10           |
| 3.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....  | 14           |
| 3.1.2.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....   | 15           |
| <b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)..</b>  | <b>15</b>    |
| 3.2.1 Behandlungsdauer.....   | 16           |
| 3.2.2 Verbrauch .....   | 17           |
| 3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels .....   | 17           |
| 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....  | 17           |
| 3.2.5 Jahrestherapiekosten .....  | 18           |
| 3.2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung.....  | 19           |
| 3.2.7 Versorgungsanteile.....   | 20           |
| <b>4 Literatur .....</b>  | <b>21</b>    |
| <b>Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen .....</b>   | <b>25</b>    |

**Tabellenverzeichnis**

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....                                    | 15           |
| Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie pro Patientin oder Patient<br>bezogen auf 1 Jahr ..... | 19           |

## Abbildungsverzeichnis

### Seite

|   |   |
|---|---|
| Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ..... | 5 |
|---|---|

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| ADT              | Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren  |
| CAPOX            | Oxaliplatin + Capecitabin   |
| EBM              | Einheitlicher Bewertungsmaßstab   |
| EOX              | Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin  |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss   |
| GEJ              | Gastroesophageal Junction (gastroösophagealer Übergang)   |
| GEKID            | Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.   |
| 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 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision) |
| IQWiG            | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  |
| KOF              | Körperoberfläche  |
| pU               | pharmazeutischer Unternehmer  |
| RKI              | Robert Koch-Institut  |
| TNM              | Primärtumor, Lymphknotenstatus, Fernmetastasierung  |
| TRM              | Tumorregister München   |
| UICC             | Union for International Cancer Control  |
| ZfKD             | Zentrum für Krebsregisterdaten  |



## 1 Hintergrund

### 1.1 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-Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) angezeigt, deren Tumore Claudin 18.2-positiv sind.

### 1.2 Verlauf des Projekts

Zolbetuximab ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen<sup>1</sup> ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten. Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.10.2024 übermittelt.

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. Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

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.

---

<sup>1</sup> nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

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 ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

### **1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs**

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

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

## **2 Nutzenbewertung und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Ggf. werden vom G-BA außerdem Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung adressiert. Aus diesen Gründen sind die Bewertung des Zusatznutzens und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung nicht Gegenstand dieses Berichts.

### **3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

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

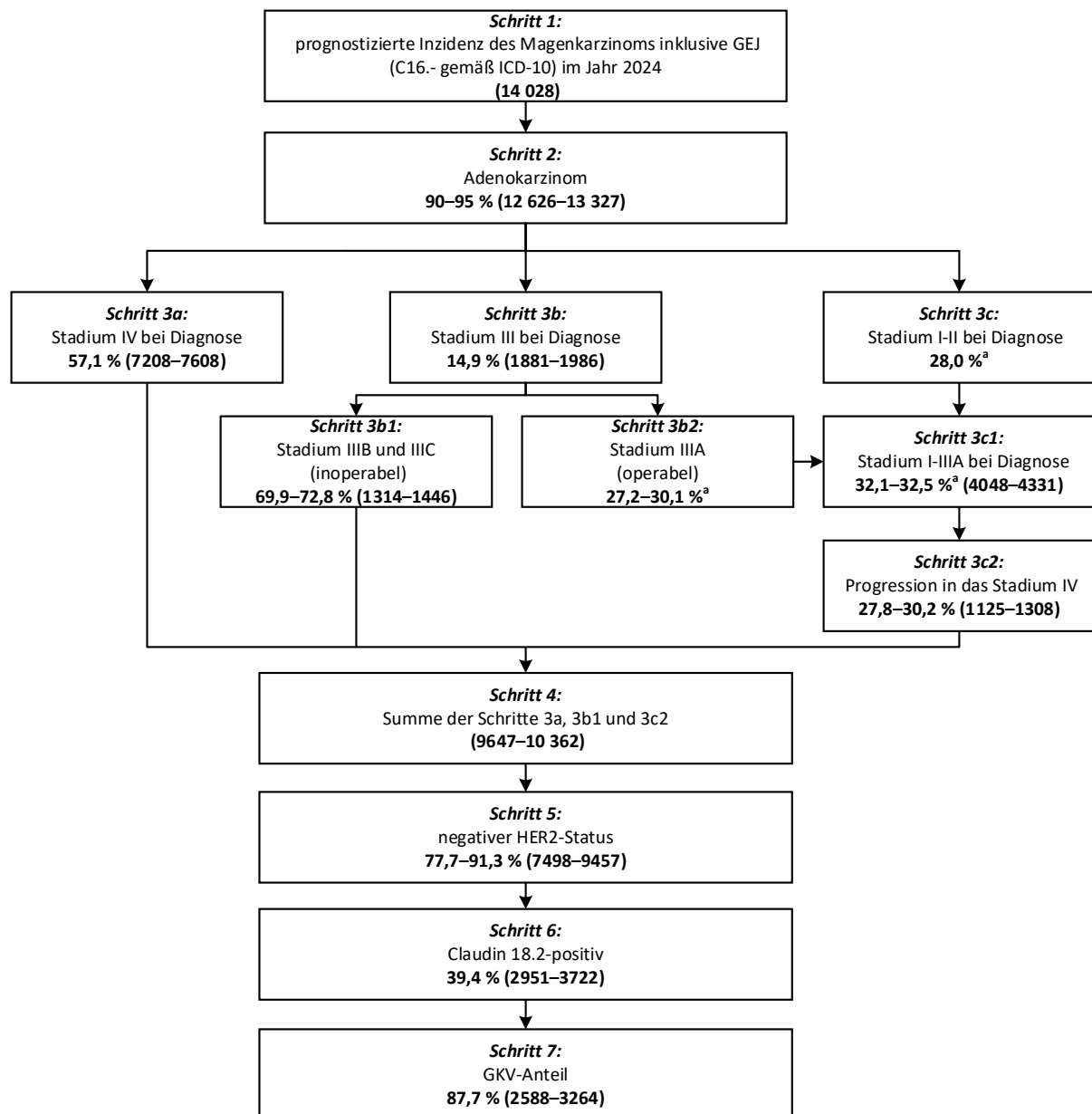
Der Fachinformation [1] zufolge ist Zolbetuximab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinhaltiger Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ angezeigt, deren Tumore Claudin 18.2-positiv sind.

Der pU definiert die Patientengruppe mit einem lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten Karzinom des Magens oder des GEJ als Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB oder höher gemäß der Stadieneinteilung nach der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC).

##### **3.1.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

###### **3.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der 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

a. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU. Die Anteilswerte 3c und 3b2 werden nicht auf die Anzahl des jeweils vorherigen Schrittes übertragen. Stattdessen ergibt sich die Anteilsspanne aus 3c1 aus der folgenden Berechnung:  $(\text{Anteil aus 3b} \times \text{Anteil aus 3b2}) + \text{Anteil aus 3c}$ . Die Anteilsspanne aus 3c1 wird anschließend auf Schritt 2 übertragen.

GEJ: gastroösophagealer Übergang; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, pU: pharmazeutischer Unternehmer

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

### **Schritt 1: prognostizierte Inzidenz des Magenkarzinoms inklusive GEJ im Jahr 2024**

Der pU entnimmt zunächst der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) mit Datenstand vom 13.09.2022 [2] die geschlechtsspezifischen Fallzahlen zur Inzidenz 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 2015 bis 2019. Der Diagnosecode für Karzinome des GEJ ist hierbei über die Codierung C16.0 (Bösartige Neubildung: Kardia) unter den Magenkarzinomen (C16.-) subsumiert.

Anschließend addiert der pU die geschlechtsspezifischen Fallzahlen pro Jahr und ermittelt dafür die prozentuale Abweichung zwischen den einzelnen betrachteten Jahren, aus denen er eine durchschnittliche Veränderung der Inzidenz als arithmetischen Mittelwert in Höhe von -1,2 % berechnet. Diese Veränderung überträgt er wie eine jährliche Steigerungsrate auf die geschlechtsübergreifende Fallzahl aus dem Jahr 2019 und extrapoliert die ermittelten Inzidenzen bis in das Jahr 2024. Insgesamt ergibt sich eine geschätzte Anzahl von 14 028 Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2024 neu an einem Magenkarzinom (inklusive GEJ) erkranken.

### **Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit einem Adenokarzinom**

Der pU stützt sich auf Angaben der American Cancer Society, denen zufolge 90 % bis 95 % der Magenkarzinome Adenokarzinome seien [3]. Der pU gibt zudem an, dass der G-BA diese Spanne bereits im Nutzenbewertungsverfahren zu Ramucirumab (Behandlung des fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Magens oder des GEJ) aus dem Jahr 2015 [4] herangezogen hat. Er multipliziert die Anteilsspanne mit der Anzahl an Patientinnen bzw. Patienten aus Schritt 1 und ermittelt eine Anzahl von 12 626 bis 13 327 Patientinnen und Patienten mit einem Adenokarzinom des Magens inklusive GEJ.

### **Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit einer lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten Erkrankung**

Der pU operationalisiert das lokal fortgeschrittene inoperable bzw. metastasierte Stadium einerseits über eine Patientengruppe, die sich bei Diagnose in den Stadien IIIB, IIIC oder IV befindet und andererseits über eine Patientengruppe, die aus früheren Stadien (I bis IIIA) eine Progression in das Stadium IV erleidet.

#### **Schritt 3a: Stadium IV bei Diagnose**

Der pU zieht eine Auswertung der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) e. V. heran, welche die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Magens und GEJ aus den Diagnosejahren 2000 bis 2018 (14 714 mit Magenkarzinom und 5454 mit Karzinom des GEJ, insgesamt 20 168) [5] differenziert nach Stadien bei Diagnose zeigt, die in eine Überlebenszeitanalyse eingegangen sind. Aus den Angaben berechnet der pU die

folgende Stadienverteilung: 12,6 % im Stadium I, 15,4 % im Stadium II, 14,9 % im Stadium III und 57,1 % im Stadium IV.

Der pU überträgt den Anteilswert von 57,1 % für das Stadium IV auf den vorherigen Schritt 2 und gibt eine Anzahl von 7208 bis 7608 Patientinnen und Patienten an, die sich bei Diagnose im Stadium IV befinden.

### ***3b: Stadium III bei Diagnose mit einem inoperablem (3b1) oder operablem (3b2) Tumor***

Der pU gibt an, dass bei Patientinnen und Patienten im Stadium III eine operative Tumorentfernung empfohlen ist, die jedoch laut pU aufgrund von Komorbiditäten oder schlechtem Allgemeinzustand in vielen Fällen nicht durchführbar ist. In diesem Zusammenhang gibt er an, dass Patientinnen und Patienten, bei denen ein Primärtumor im Stadium T4b nach der Tumor-Node-Metastasis(TNM)-Klassifikation vorliegt, der Tumor bereits benachbarte Strukturen infiltriert habe und eine vollständige Resektion des Tumors sowie ein kurativer Therapieansatz nicht mehr möglich sei. Diese Patientengruppe ist den UICC-Stadien IIIB und IIIC zuzuordnen [6]. Der pU geht davon aus, dass neben der Patientengruppe mit Erstdiagnose im Stadium IV (siehe obigen Abschnitt zu Schritt 3a) auch solche im Stadium IIIB und IIIC in das vorliegende Anwendungsgebiet fallen.

Der pU entnimmt der ADT-Auswertung [5] – wie bereits im obigen Abschnitt beschrieben – einen Anteil von 14,9 % (Schritt 3b), für diejenigen Patientinnen und Patienten, die sich bei Erstdiagnose im Stadium III befinden und überträgt diesen auf die Anzahl in Schritt 2 (1881 bis 1986 Patientinnen und Patienten im Stadium III). Für Patientenanteile, bei denen ein laut pU inoperabler Tumor IIIB/IIIC (Schritt 3b1) bzw. operabler Tumor IIIA (Schritt 3b2) vorliegt, legt er 2 Publikationen zugrunde [7,8].

Zum einen greift er auf eine retrospektive Analyse von Monti et al. [7] zurück, in der Krankenakten zu Patientinnen und Patienten mit histologisch bestätigter Diagnose eines Magenkarzinoms (inklusive GEJ) ausgewertet wurden, die im Zeitraum von 2000 bis 2009 in einem italienischen Institut behandelt worden sind. Insgesamt wurden die Krankenakten zu 573 Patientinnen und Patienten mit vollständigen Informationen zum Diagnosestadium in die Analyse eingeschlossen, wovon 136 Patientinnen und Patienten dem Stadium III zugeordnet wurden. Von diesen wiesen wiederum 95 Patientinnen und Patienten (69,9 %) bei Diagnose Stadium IIIB oder IIIC (und damit die restlichen 30,1 % Stadium IIIA) auf.

Zum anderen legt er eine retrospektive Analyse von Röcken et al. [8] zu einer Auswertung von Daten aus der Datenbank Surveillance, Epidemiology, and End Results des US-amerikanischen National Cancer Institute zugrunde. Ausgewertet wurden hierbei Daten zu 6136 erwachsenen Patientinnen und Patienten asiatischer oder kaukasischer Abstammung mit Adenokarzinom des Magens (exklusive GEJ) im Zeitraum von 2004 bis 2010, die sich einer Gastrektomie unterzogen haben und bei denen eine Erkrankung im Stadium I bis III vorlag. Von diesen

wiesen 2574 Patientinnen und Patienten eine Erkrankung im Stadium III auf, wovon bei 1874 Patientinnen und Patienten (72,8 %) eine Erkrankung im Stadium IIIB und IIIC (und damit bei den restlichen 27,2 % eine Erkrankung im Stadium IIIA) vorlag.

Anschließend überträgt der pU die Spanne von 69,9 % bis 72,8 % für das Vorliegen eines Tumors im Stadium IIIB und IIIC auf die Anzahl derjenigen, die sich bei Diagnose im Stadium III befinden (Schritt 3b) und ermittelt eine Anzahl von 1314 bis 1446 Patientinnen und Patienten in einem inoperablen Stadium (Schritt 3b1).

Nach eigenen Berechnungen auf Basis der Angaben des pU ergibt sich damit für Schritt 3b2 eine komplementäre Anteilsspanne von 27,2 % bis 30,1 % für diejenigen Patientinnen und Patienten, bei denen ein operabler Tumor im Stadium IIIA vorliegt (Schritt 3b2).

### ***3c: Stadium I bis IIIA bei Diagnose und Progression in das Stadium IV***

Der pU gibt an, dass neben den Patientinnen und Patienten im Stadium I und II, auch solche mit operablem Tumor (Stadium IIIA) im Verlauf ihrer Erkrankung eine Krankheitsprogression in Form von Fernmetastasen erleiden können. Entnimmt man der ADT-Auswertung [5] den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Stadium I oder II bei Diagnose (28,0 %; eigene Berechnung) und addiert hierzu den Anteil der Patientinnen und Patienten mit operablem Tumor im Stadium IIIA (Rechnung aus Schritt 3b, Schritt 3b2 und Schritt 3c:  $14,9 \% \times 27,2 \% + 28 \%$  bzw.  $14,9 \% \times 30,1 \% + 28 \%$ ), ergibt sich eine Anteilsspanne in Höhe von 32,1 % bis 32,5 %. Übertragen auf die Zahlen aus Schritt 2 ergeben sich 4048 bis 4331 Patientinnen und Patienten im Stadium I bis IIIA (Schritt 3c1).

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine Progression erleiden, zieht der pU eine Auswertung des Tumorregisters München (TRM) [9] mit 12 292 Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom der Diagnosejahrgänge 1998 bis 2020 heran, in der die Zeit bis zum 1. Progressionsereignis analysiert wird. Er greift hierbei jeweils auf den Anteil der Patientinnen und Patienten zurück, die innerhalb von 5 Jahren bzw. 15 Jahren ab der Erstdiagnose als 1. Progressionsereignis Fernmetastasen entwickeln (27,8 % bzw. 30,2 % geschätzt als kumulative Inzidenz). Diese Anteilsspanne multipliziert der pU mit der Anzahl der Patientinnen und Patienten im Stadium I bis IIIA (3c1), um diejenigen abzubilden, die aus den Stadien I bis IIIA in das Stadium IV übergehen. Er weist somit eine Anzahl von 1125 bis 1308 Patientinnen und Patienten für Schritt 3c2 aus.

### **Schritt 4: Summe der Schritte 3a, 3b1 und 3c2**

Durch Summierung der Ergebnisse aus den Schritten 3a, 3b1 und 3c2 ergibt sich insgesamt eine Anzahl von 9647 bis 10 362 Patientinnen und Patienten für Schritt 4.



**Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit einem negativen HER2-Status**

Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit negativem HER2-Status entnimmt der pU aus 3 Quellen [10-12] und legt insgesamt eine Spanne von 77,7 % bis 91,3 % zugrunde.

Die Untergrenze der Spanne entnimmt der pU aus einer prospektiven Beobachtungsstudie aus Deutschland von Baretton et al. [10], in der 2761 Biopsate von Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Magens inklusive des GEJ aus 50 Pathologiezentren im Zeitraum von 2013 bis 2015 untersucht wurden. Bei 2033 Biopsaten wurde der HER2-Status getestet, wovon – ausgehend von der Differenz aus dem primären Analyseset (n = 2033) und der in der Publikation genannten Anzahl mit HER2-positivem Status (n = 453) – 1580 (77,7 %) einen HER2-negativen Tumorstatus aufwiesen.

Die Obergrenze der Spanne basiert auf einer retrospektiven Analyse aus Deutschland von Arnold et al. [11], in welche 414 Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Magens (inklusive GEJ) aus allen Tumorstadien eingeschlossen wurden, die zwischen 1992 und 2004 an der Charité-Universitätsmedizin Berlin primär operativ behandelt wurden. Von 332 Patientinnen und Patienten mit bekanntem Testergebnis zum HER2-Status wiesen 303 (91,3 %) einen negativen HER2-Status auf.

Der pU überträgt die Anteilsspanne auf die Summe der Patientinnen und Patienten aus Schritt 4 und berechnet auf diese Weise eine Anzahl von 7498 bis 9457 Patientinnen und Patienten mit negativem HER2-Status.

**Schritt 6: Patientinnen und Patienten mit Claudin 18.2-positivem Tumor**

Der pU verweist zunächst auf die Angaben in der Fachinformation [1], in der die Claudin 18.2-Positivität als Anteil von  $\geq 75$  % der Tumorzellen mit moderater bis starker membranöser Claudin18-immunhistochemischer Färbung definiert wird. Ausgehend davon legt er eine laut der Angabe des pU im Jahr 2024 als Abstract veröffentlichte Auswertung von McHugh et al. [13] zugrunde, in der die immunhistochemische Expression von Claudin 18.2 bei Krebserkrankungen des Verdauungstrakts untersucht wurde. Analysiert wurden insgesamt Proben zu 805 Adenokarzinomen, wobei die Proben als positiv angesehen wurden, sofern eine mäßige bis starke Membranfärbung in  $\geq 75$  % der Tumorzellen vorlag. Unter den 155 gastroösophagealen Adenokarzinomen (Magen / GEJ) wurde bei 61 (39,4 %) ein positiver Claudin 18.2-Status festgestellt.

Der pU überträgt den Anteil von 39,4 % auf die Anzahlen aus Schritt 5 und ermittelt 2951 bis 3722 Patientinnen und Patienten.

**Schritt 7: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU ermittelt einen GKV-Anteil von 87,7 % [14,15]. Übertragen auf die Anzahlen aus dem Schritt 6 ergeben sich 2588 bis 3264 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

### **3.1.2.2 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 überschätzt. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

#### **Zu Schritt 1: prognostizierte Inzidenz des Magenkarzinoms inklusive GEJ im Jahr 2024**

Der pU legt zur Inzidenzbestimmung für das Jahr 2024 eine Extrapolation auf Basis von Fallzahlen des ZfKD aus den Jahren 2015 bis 2019 zum Datenstand vom 13.09.2022 [2] vor. Dem neusten Datenstand vom 05.09.2024 [16] lassen sich aktuellere Fallzahlen bis in das Jahr 2022 entnehmen. Die Inzidenzen gemäß neuem Datenstand laut ZfKD in den Jahren 2015 bis 2022 liegen überwiegend höher als die Angaben des früheren Datenstands bzw. als die Angaben der eigenen Prognose des pU. Die Prognose der Inzidenz wird zurzeit dadurch erschwert, dass die Angaben des ZfKD für das Jahr 2022 noch als vorläufig anzusehen sind und für dieses Jahr noch mit einem Anstieg im einstelligen Prozentbereich zu rechnen ist [17]. Daraus resultiert Unsicherheit für die Prognose der Inzidenz.

#### **Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit einem Adenokarzinom**

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Magens oder des GEJ legt der pU eine Spanne für beide Tumorlokalisationen zugrunde. Aus der in Schritt 3 herangezogenen Registeranalyse [5] lassen sich jedoch unterschiedliche Anteilswerte des Adenokarzinoms in Abhängigkeit der Tumorlokalisation für das Jahr 2018 entnehmen. Bei einer gemeinsamen Betrachtung von Karzinomen des Magens und des GEJ ergibt sich demnach eine Unsicherheit, da die Histologieverteilung der jeweiligen Tumorlokalisation unterschiedlich hoch ausgeprägt sein kann.

#### **Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit einer inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung**

Der pU gibt an, dass bei Patientinnen und Patienten mit Primärtumor im Stadium T4b der Tumor nicht mehr operabel sei, sodass er hieraus folglich die UICC-Stadien IIIB und IIIC als nicht operable Stadien klassifiziert, da in ihnen Kombinationen zum Stadium T4b enthalten sind. Hierbei ist darauf hinzuweisen, dass sowohl im Stadium IIIB, als auch im Stadium IIIC weitere TNM-Kombinationen möglich sind, denen nicht das Stadium T4b zugrunde liegt [6]. Der Analyse von Röcken et al. [8] ist in diesem Zusammenhang zu entnehmen, dass – trotz des Erhalts einer Gastrektomie als Einschlusskriterium (siehe Supplement) – ein relevanter Anteil von Patientinnen und Patienten mit den Stadien IIIB und IIIC enthalten war. Dies zeigt, dass Patientinnen und Patienten in diesen Stadien nicht vollumfänglich als inoperabel anzusehen sind. Insgesamt bleibt unklar, wie hoch der Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten in

den zugrunde gelegten Publikationen [7,8] im Stadium IIIB und IIIC ist, bei denen tatsächlich ein laut pU inoperabler Tumor vorliegt.

Zudem nimmt der pU für alle Patientinnen und Patienten ab Stadium IIIB implizit an, dass für 100 % eine palliative Erstlinienbehandlung infrage kommt. Für Patientinnen und Patienten im Stadium IV ist diese Annahme im Sinne eines Maximalansatzes als obere Grenze nachvollziehbar. Die vollumfängliche Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB und IIIC bei Diagnose zur Abbildung derjenigen mit einer lokal fortgeschrittenen inoperablen Erkrankung (siehe vorheriger Absatz) führt jedoch tendenziell zu einer Überschätzung. Ferner ist anzumerken, dass im Unterschied zur vorliegenden Berechnung in früheren Verfahren mit ähnlichen Anwendungsgebieten (siehe insbesondere die Untergrenze des im Jahr 2021 begonnenen Verfahrens zu Nivolumab [18]) implizit Berücksichtigung fand, dass möglicherweise nicht alle Patientinnen und Patienten eine fluoropyrimidin- und platinhaltige Chemotherapie erhalten können.

### ***Zu Schritt 3a: Stadium IV bei Diagnose***

Um Patientinnen und Patienten mit einer lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten Erkrankung zu identifizieren greift der pU bei seinen Berechnungen auf die Stadienverteilung der ADT-Registeranalyse [5] zurück, in der mehr als die Hälfte (57,1 %) der Patientinnen und Patienten bei Diagnose dem Stadium IV zugeordnet wurden. Dem Bericht „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. aus dem Jahr 2023 [19] lassen sich allerdings für das Stadium IV deutlich geringere geschlechtsspezifische Anteilswerte entnehmen (unter ausschließlicher Berücksichtigung gültiger Werte: Frauen: 37 %; Männer: 38 %). Einschränkend ist jedoch anzumerken, dass bezogen auf sämtliche Neuerkrankungen (inklusive Fälle mit fehlenden Angaben und Death-Certificate-Only-Fälle) für einen relativ großen Anteil in der Auswertung keine Angabe zum UICC-Stadium vorliegt (Frauen: 64 %; Männer: 61 %). Insgesamt scheint die Angabe aus der ADT-Analyse für das Stadium IV (Schritt 3a) potenziell überschätzt zu sein, was auch Auswirkungen auf die Verteilung der restlichen Stadien I bis III (Schritt 3b und 3c) hätte.

### ***Zu Schritt 3b: Stadium III bei Diagnose mit einem inoperablem (3b1) oder operablem (3b2) Tumor***

Sowohl die retrospektive Analyse von Monti et al. [7] als auch die retrospektive Analyse von Röcken et al. [8], die der pU für die Verteilung zwischen Stadium IIIA (laut pU operabel) und Stadium IIIB und IIIC (laut pU inoperabel) innerhalb des Stadiums III heranzieht, sind mit Unsicherheiten versehen. Die Analyse von Monti et al. [7] scheint beispielsweise hinsichtlich der Histologie nicht auf Adenokarzinome eingeschränkt zu sein. In der Studie von Röcken et al. [8] hingegen wurden z. B. Patientinnen und Patienten mit einem Karzinom des GEJ ausgeschlossen.

**3c: Stadium I bis IIIA bei Diagnose und Progression in das Stadium IV**

Mit Bezug auf die Progression in das Stadium IV werden durch das Vorgehen des pU einerseits keine Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die eine Progression aus einem früheren Stadium in das lokal fortgeschrittene inoperable Stadium erleiden. Andererseits werden bei den Metastasierungen innerhalb von 5 bis 15 Jahren auch Progressionsereignisse ausgehend von den Stadien IIIB und IIIC erfasst, wodurch sich insgesamt gegenläufige Abweichungen ergeben. Des Weiteren ist der Publikation des TRM [9] der Hinweis zu entnehmen, dass die Häufigkeit der Ereignisse aufgrund von Untererfassung unterschätzt sein kann.

**Zu Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit einem negativen HER2-Status**

Der Beobachtungsstudie von Baretton et al. [10], die der pU für die Untergrenze der Spanne ansetzt, sind nur Angaben zu metastasierten Karzinomen zu entnehmen. Zudem ist der vorgelegten Studie zu entnehmen, dass bei separater Betrachtung der beiden Tumorlokalisationen (Magen bzw. GEJ) die Häufigkeit eines negativen HER2-Status unterschiedlich ist. Auf Grundlage der im Umkehrschluss aus der Häufigkeit eines HER2-positiven Status abgeleiteten Anteile ist bei 80,2 % der getesteten Magenkarzinomproben und bei 69,5 % der GEJ-Proben [10] von einem negativen HER2-Status auszugehen. Vor dem Hintergrund dieser Unterschiede nach Lokalisation (siehe dazu auch das Addendum zur Dossierbewertung des IQWiG zu Nivolumab [Bewertung zu Schritt 5b1 und 5b2] [20]), erscheint eine getrennte Betrachtung im Rahmen der Berechnung sinnvoll, um sich der Zielpopulation bestmöglich anzunähern.

Auch die Übertragbarkeit des Anteils in der Obergrenze aus der Studie von Arnold et al. [11] ist fraglich, da die Angaben z. B. basierend auf einer Anzahl von Patientinnen und Patienten mit Operation aus allen Tumorstadien gewonnen wurden und unklar ist, inwieweit der Anteilswert abweicht, wenn lediglich Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Tumorstadium berücksichtigt werden.

**Zu Schritt 6: Patientinnen und Patienten mit Claudin 18.2-positivem Tumor**

Die Auswertung von McHugh et al. [13], die der pU zur Bestimmung eines Patientenanteils mit Claudin 18.2-positivem Tumor zugrunde legt, ist mit Unschärfen versehen. So lassen sich aus dem vorgelegten Abstract z. B. keine Angaben dazu entnehmen, in welchem Stadium sich die analysierten Karzinome befunden haben oder zu welchem Anteil HER2-negative Karzinome eingeschlossen waren. Eine Übertragbarkeit auf den vorherigen Schritt ist damit fraglich. Zudem liegen Hinweise vor, dass der Anteilswert niedriger liegen kann. Beispielsweise in der vom pU ebenfalls vorgelegten Studie von Pellino et al. [12] erfolgte eine Analyse des Claudin 18-Status von Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom (inklusive GEJ) auf Basis von Krankenakten eines italienischen Instituts, die unter Betrachtung des Zeitraums von Januar 2010 bis Juli 2019 retrospektiv ausgewählt und prospektiv bis Januar 2020 weiterbeobachtet wurden. Von den eingeschlossenen 350 Patientinnen und Patienten

lag ein negativer HER2-Status in 298 Fällen (85,1 %) vor, von denen wiederum 100 (33,6 %) einen Claudin 18.2-positiven Tumor aufwiesen.

### **Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren**

Für das zu betrachtende Anwendungsgebiet stehen zumindest für die Erstlinientherapie lokal fortgeschrittener oder metastasierter HER2-negativer Adenokarzinome des Magens oder GEJ vergleichbare frühere Verfahren zur Verfügung, auch wenn der Anteil Claudin 18.2-positiver Tumore bislang in keinem Verfahren zu berücksichtigen war. Die Einordnung der Patientenzahlen des vorliegenden Verfahrens (bis einschließlich Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem Tumor) erfolgt im Vergleich zur Berechnung aus den Tragenden Gründen des Beschlusses zu Pembrolizumab aus dem Jahr 2024 [21,22], welche sich wiederum in weiten Teilen auf die Herleitung der Zielpopulation aus dem 2021 begonnenen Verfahren und dem zugehörigen Addendum zu Nivolumab stützt [18,20].

Gemäß der Berechnung aus den Tragenden Gründen des Beschlusses zu Pembrolizumab [21] ergeben sich 585 bis 2731 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens bzw. 131 bis 1066 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des GEJ, die jeweils einen HER2-negativen Status aufweisen (Summe: 716 bis 3797 Patientinnen und Patienten). Somit liegt im früheren Beschluss im Vergleich zum vorliegenden Verfahren (Schritt 5: 7498 bis 9457 Patientinnen und Patienten mit negativem HER2-Status) eine deutlich geringere Anzahl vor.

Die maßgeblichen Unterschiede zwischen den Anzahlen aus den beiden Verfahren ergeben sich aus

- einer Berechnung auf Grundlage von nach Tumorlokalisierung differenzierter Anteilswerte [21] vs. eine Berechnung unter Einsatz tumorlokalisationsübergreifender Anteilswerte im vorliegenden Verfahren,
- verschiedenen Vorgehensweisen zur Bestimmung der Anzahl an Patientinnen und Patienten mit einer lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten Erkrankung für die palliative Erstlinientherapie (Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten im Stadium III und IV bei Diagnose und Multiplikation mit Anteilsspannen für den Erhalt einer palliativen Erstlinientherapie [21] vs. vollumfängliche Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit einer Diagnose in den Stadien IIIB, IIIC und IV sowie zusätzlich der Progression aus den Stadien I bis IIIA in das Stadium IV im vorliegenden Verfahren) und
- das Ansetzen separater Anteile für den HER2-negativen Status bei Adenokarzinomen des Magens (82,5 %) bzw. des GEJ (74 %) [21] vs. die Verwendung einer übergreifenden Spanne von 77,7 % bis 91,3 % im vorliegenden Verfahren.

Während im vorliegenden Verfahren von einer Überschätzung auszugehen ist (siehe zu Beginn des Abschnitts 3.1.2.2), erscheint die Anzahl aus dem Beschluss zu Pembrolizumab [21] gemäß der Bewertung des Vorgehens im Verfahren zu Nivolumab [18,20], auf das die Berechnung aus dem genannten Beschluss zurückgeht, unterschätzt. Vor dem Hintergrund, dass beide Herleitungen Limitationen aufweisen, ist die neu vorgelegte Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder GEJ mit einem HER2-negativen Status der Anzahl aus dem früheren Beschluss nicht vorzuziehen. Zwar hat der pU im Gegensatz zur früheren Berechnung versucht zusätzlich Progressionen ins Stadium IV abzubilden. Dafür berücksichtigt er die Patientinnen und Patienten mit Stadium IIIB und IIIC bei Diagnose in vollem Umfang, obwohl nur für einen Teil davon vom Vorliegen einer inoperablen Erkrankung auszugehen ist.

### **3.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Analog zu seinem oben (siehe dort Schritt 1 in Abschnitt 3.1.1 und die dazugehörige Bewertung in Abschnitt 3.1.2.2) beschriebenen Vorgehen prognostiziert der pU die Anzahl der neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom (inklusive GEJ) bis zum Jahr 2029. Für das Jahr 2029 schätzt der pU eine Anzahl von 13 228 Frauen und Männern, die neu an einem Magenkarzinom (inklusive GEJ) erkranken.

### 3.1.2.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

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

| Bezeichnung der Therapie   | Bezeichnung der Patientengruppe   | Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup> | Kommentar   |
|--|---|--|---|
| Zolbetuximab <sup>b</sup>  | Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore Claudin 18.2-positiv sind | 2588–3264  | <p>Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind überschätzt. Maßgebliche Gründe hierfür sind</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ein sehr hoher Anteil von Patientinnen und Patienten im Stadium IV bei Erstdiagnose,</li> <li>▪ die vollumfängliche Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB oder IIIC bei Diagnose zur Abbildung derjenigen mit lokal fortgeschrittener inoperabler Erkrankung und</li> <li>▪ die fehlende Berücksichtigung einer Untergrenze für den Anteil des Vorliegens von Claudin 18.2-positiven Tumoren.</li> </ul> |
| <p>a. Angabe des pU<br/> b. wird in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinhaltigen Chemotherapie zur Erstlinientherapie verabreicht.<br/> GEJ: gastroösophagealer Übergang; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> |   |  |   |

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

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Zolbetuximab wird gemäß Fachformation in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinhaltiger Chemotherapie angewendet [1]. Für die Kosten der fluoropyrimidin- und platinhaltigen Chemotherapie macht der pU Angaben zu 2 verschiedenen Kombinationen, die er der Fachinformation [1] bzw. den Studienberichten seiner Zulassungsstudie GLOW [23] und der Phase-II-Studie FAST [24] entnimmt:

- Oxaliplatin + Capecitabin (CAPOX) [1,23]
- Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin (EOX) [24]

Mit Bezug auf das vom pU dargestellte Therapieregime EOX in Kombination mit Zolbetuximab ist unklar, ob die Hinzunahme von Epirubicin zu der in der Kombination eingesetzten fluoropyrimidin- und platinhaltigen Chemotherapie dem Versorgungsalltag entspricht. Auch lässt sich diese Kombination nicht dem Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Zolbetuximab entnehmen [1]. Daher erfolgt die Bewertung von Zolbetuximab in Kombination mit EOX unter Vorbehalt.

Abschließend ist darauf hinzuweisen, dass der pU die fluoropyrimidin- und platinhaltige Chemotherapie (5-FU + Oxaliplatin + Folinsäure) im Rahmen der Zulassungsstudie SPOTLIGHT, auf das in Abschnitt 5.1 der Fachinformation hingewiesen wird, in seiner Kostenberechnung nicht darstellt.

### 3.2.1 Behandlungsdauer

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 – ausgehend von der Fachinformation von Zolbetuximab [1] – dem Vorgehen des pU für Zolbetuximab sowie Capecitabin, wobei letzteres ausschließlich die Kombination CAPOX betrifft. Die rechnerische Annahme einer Behandlung mit Capecitabin über das gesamte Jahr lässt sich bei der Kombination CAPOX insofern nachvollziehen, als dass die Behandlung mit Zolbetuximab und Capecitabin gemäß Behandlungsprotokoll der Studie GLOW [23], das auch Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Zolbetuximab [1] zu entnehmen ist, nach Ermessen des Prüfarztes fortgesetzt werden konnte bis eine Progression der Erkrankung oder inakzeptable Toxizität beobachtet wurde.

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

Für den Behandlungsmodus der Kombinationspartner von Zolbetuximab stützt er sich auf die Angaben aus den Studien GLOW (für die Kombination mit CAPOX) [1,23] und FAST (für die Kombination mit EOX) [24]. Für alle Kombinationspartner – mit Ausnahme von Capecitabin in der Kombination CAPOX (siehe obigen Abschnitt) – geht der pU von einer begrenzten Behandlungsdauer von 8 Behandlungszyklen aus. Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer der Kombinationspartner von Zolbetuximab entsprechen – mit Ausnahme von Capecitabin in der Kombination EOX – den von ihm vorgelegten Quellen. Für Capecitabin in der Kombination EOX lässt sich der Studie entnehmen, dass Capecitabin 1-malig am Tag 1 jedes Zyklus und 2-mal täglich an den Tagen 2 bis 21 eines jeden Zyklus verabreicht wurde [24]. Es ergeben sich damit weniger Behandlungen pro Jahr, die allerdings keinen bedeutenden Einfluss auf die Arzneimittelkosten von Zolbetuximab in Kombination mit EOX haben.



Entsprechend der begrenzten Behandlungsdauer eines Teils der Wirkstoffe beziehen sich die Angaben des pU zu Zolbetuximab in Kombination mit CAPOX bzw. EOX auf das 1. Behandlungsjahr.

### **3.2.2 Verbrauch**

Der Verbrauch von Zolbetuximab sowie sämtlicher anderer berücksichtigter Wirkstoffe richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF) [1,23-27]. Der pU legt für seine Berechnungen die DuBois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [28] zugrunde. Dies ist nachvollziehbar.

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Zolbetuximab und den weiteren vom pU dargestellten Kombinationspartnern entsprechen der Fachinformation von Zolbetuximab [1] bzw. den Angaben seiner zugrunde gelegten Studien [23,24].

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

### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Zolbetuximab zu je 3 Durchstechflaschen mit einer Wirkstärke von 100 mg geben korrekt den Stand der Lauer-Steuer vom 15.11.2024, der erstmaligen Listung dieser Packung, wieder. Die Angaben zu den Kosten von Oxaliplatin und Epirubicin geben korrekt den Stand der Lauer-Steuer vom 15.10.2024 wieder.

Für Capecitabin ergeben sich bei Veranschlagung eines Herstellerrabattes, der auf Grundlage des Festbetrags berechnet wurde, niedrigere Kosten als vom pU angegeben.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

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

Der pU veranschlagt für Zolbetuximab sowohl 1-malige Kosten in Höhe von 62,65 € für die HER2-Testung über die Ziffer 19322 (Immunhistochemischer Nachweis des HER2-Rezeptors) als auch 1-malige Kosten in Höhe von 29,12 € zum Nachweis einer Claudin 18.2-Positivität über die Ziffer 19320 (Histologische oder zytologische Untersuchung eines Materials unter Anwendung eines immunchemischen Sonderverfahrens) gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) zum Stand 4. Quartal 2024 [29]. Letztere setzt er an mit der Begründung, dass der Nachweis einer Claudin 18.2-Positivität kein Bestandteil der aktuellen EBM-Version sei.

Mit Bezug auf diese Kosten, die laut pU 1-malig vor Behandlungsbeginn anfallen, ist auf folgendes hinzuweisen: Es ist möglich, dass die HER2-Testung für einen Teil der Patientinnen und Patienten unabhängig vom Einsatz des Arzneimittels erfolgt ist und somit der HER2-Status bereits bekannt ist, sodass die zugehörigen Kosten für diese Patientinnen und Patienten nicht erneut anfallen.

Der pU berücksichtigt für sämtliche Kombinationstherapien Kosten für die ambulante Betreuung in Abhängigkeit der Dauer der Therapie am jeweiligen Behandlungstag von mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510) bzw. von mehr als 4 Stunden (EBM-Ziffer 01511). Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

Für Oxaliplatin und Epirubicin könnten gemäß den Fachinformationen weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden, beispielsweise die regelmäßige Bestimmung verschiedener Parameter bzw. Organfunktionen [26,27].

Der pU veranschlagt für Zolbetuximab, Oxaliplatin und Epirubicin Kosten in Höhe von 100 € pro Zubereitung gemäß Hilfstaxe. Diese Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [30,31].

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Zolbetuximab in Kombination mit CAPOX Jahrestherapiekosten in Höhe von 142 780,87 € bis 146 401,46 €. Für Zolbetuximab in Kombination mit EOX ermittelt der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 144 598,28 € bis 148 218,88 €. 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 liegen trotz der Nichtberücksichtigung eines Herstellerrabatts auf Basis des Festbetrags von Capecitabin (siehe Abschnitt 3.2.3) für den vom pU veranschlagten Behandlungsmodus und das 1. Behandlungsjahr in einer plausiblen Größenordnung. Die Kosten für zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar. Die Angaben des pU zu den Kosten gemäß Hilfstaxe können für beide Kombinationstherapien je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [30,31].

### 3.2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

| Bezeichnung der Therapie  | Bezeichnung der Patientengruppe   | Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup> | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup> | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup> | Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup> | Kommentar  |
|---|---|--------------------------------------|---|--|---|--|
| Zolbetuximab<br>+ Oxaliplatin<br>+ Capecitabin  | Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore Claudin 18.2-positiv sind | 138 819,64–<br>141 315,03            | 1421,23–<br>1676,44   | 2540,00–<br>3410,00  | 142 780,87–<br>146 401,46               | Die Arzneimittelkosten beider Kombinationstherapien liegen trotz der Nichtberücksichtigung eines Herstellerrabatts auf Basis des Festbetrags von Capecitabin (siehe Abschnitt 3.2.3) für den vom pU veranschlagten Behandlungsmodus und das 1. Behandlungsjahr in einer plausiblen Größenordnung.<br>Die Kosten für zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar.<br>Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [30,31]. |
| Zolbetuximab<br>+ Epirubicin<br>+ Oxaliplatin<br>+ Capecitabin  |   | 139 837,05–<br>142 332,44            | 1421,23–<br>1676,44   | 3340,00–<br>4210,00  | 144 598,28–<br>148 218,88               |  |
| <p>a. Angabe des pU. Die Untergrenze umfasst die Kosten bei einer 3-wöchentlichen Gabe von Zolbetuximab zu 600 mg/m<sup>2</sup> KOF, die Obergrenze umfasst die Kosten bei einer 2-wöchentlichen Gabe von Zolbetuximab zu 400 mg/m<sup>2</sup> KOF.</p> <p>GEJ: gastroösophagealer Übergang; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; KOF: Körperoberfläche; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> |   |                                      |   |  |   |  |

### **3.2.7 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.

#### 4 Literatur

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

1. Astellas. Vyloy 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 09.2024 [Zugriff: 08.11.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Magen (C16). Inzidenz, Fallzahlen für die Jahre 2015-2019 in Deutschland, nach Geschlecht [online]. 2022 [Zugriff: 13.09.2024]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe2\\_form.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html).
3. American Cancer Society. What Is Stomach Cancer? [online]. 2021 [Zugriff: 30.03.2023]. URL: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8838.00.pdf>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ramucirumab [online]. 2015 [Zugriff: 25.06.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3275/2015-07-16\\_AM-RL-XII\\_Ramucirumab\\_2015-02-01-D-150\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3275/2015-07-16_AM-RL-XII_Ramucirumab_2015-02-01-D-150_TrG.pdf).
5. Hummel R. 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020. Versorgungssituation beim Magen- und Ösophaguskarzinom [online]. 2020 [Zugriff: 29.05.2024]. URL: [https://download.adt-netzwerk.com/8\\_qk\\_2020/8\\_boqk\\_2020\\_magen.pdf](https://download.adt-netzwerk.com/8_qk_2020/8_boqk_2020_magen.pdf).
6. Lordick F, Al-Batran SE, Arnold D et al. Magenkarzinom. Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen [online]. 2024 [Zugriff: 06.09.2024]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html#litID0EIRBG>.
7. Monti M, Massa I, Foca F et al. Retrospective analysis of gastric cancer management in a real-world setting: a single-institution experience. Tumori 2020; 106(2): 165-171. <https://doi.org/10.1177/0300891620910488>.
8. Röcken C, Behrens HM. Validating the prognostic and discriminating value of the TNM-classification for gastric cancer - a critical appraisal. Eur J Cancer 2015; 51(5): 577-586. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.01.055>.
9. Tumorregister München. ICD-10 C16: Magenkarzinom Survival [online]. 2022 [Zugriff: 02.07.2024]. URL: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC16\\_G-ICD-10-C16-Magenkarzinom-Survival.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC16_G-ICD-10-C16-Magenkarzinom-Survival.pdf).

10. Baretton G, Kreipe HH, Schirmacher P et al. HER2 testing in gastric cancer diagnosis: insights on variables influencing HER2-positivity from a large, multicenter, observational study in Germany. *Virchows Arch* 2019; 474(5): 551-560. <https://doi.org/10.1007/s00428-019-02541-9>.
11. Arnold A, Daum S, von Winterfeld M et al. Prognostic impact of Claudin 18.2 in gastric and esophageal adenocarcinomas. *Clin Transl Oncol* 2020; 22(12): 2357-2363. <https://doi.org/10.1007/s12094-020-02380-0>.
12. 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.
13. McHugh KE, Pai RK, Ma C et al. Claudin 18.2 Positive Colorectal Carcinoma is Frequently Mismatch Repair Deficient with BRAF V600E Mutation: An Immunohistochemical Survey of Claudin 18.2 Expression in 805 Adenocarcinomas of the Digestive System [online]. 2024 [Zugriff: 29.05.2024]. URL: <https://my.uscap.org/app/program/laQZ6IW/index.cfm?pgid=4577&sid=12927&abid=41651>.
14. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2023. (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13) [online]. 2024 [Zugriff: 29.05.2024]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2023.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2023.pdf).
15. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag (31.12.2023) [online]. 2024 [Zugriff: 10.09.2024]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1719816764173&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12411-0001&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb>.
16. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz zu C16: Fallzahlen für die Jahre 2018-2022 in Deutschland nach Geschlecht; letzte Aktualisierung: 05.09.2024 [online]. 2024 [Zugriff: 18.11.2024]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html).
17. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 10.01.2025]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html).

18. 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](https://www.iqwig.de/download/a21-146_nivolumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
19. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe [online]. 2023 [Zugriff: 06.09.2024]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/krebs\\_in\\_deutschland\\_2023.pdf?blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?blob=publicationFile).
20. 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](https://www.iqwig.de/download/g22-13_nivolumab_addendum-zum-auftrag-a21-146_v1-0.pdf).
21. 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 (Änderung Anwendungsgebiet: Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, PD-L1-Expression = 10 (CPS), Erstlinie, Kombination mit Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie) 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: 24.06.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10583/2024-06-20-AM-RL-XII\\_Pembrolizumab\\_D-1024\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10583/2024-06-20-AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-1024_TrG.pdf).
22. 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); Pembrolizumab (Änderung Anwendungsgebiet: Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, PD-L1-Expression = 10 (CPS), Erstlinie, Kombination mit Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie); 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: 13.01.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6671/2024-06-20-AM-RL-XII\\_Pembrolizumab\\_D-1024\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6671/2024-06-20-AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-1024_BAnz.pdf).

23. Astellas Pharma Global Development. Clinical Study Protocol: A Phase 3, Global, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Efficacy Study of Zolbetuximab (IMAB362) Plus CAPOX Compared with Placebo Plus CAPOX as First-line Treatment of Subjects with Claudin (CLDN) 18.2-Positive, HER2-Negative, Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma ISN/Protocol 8951-CL-0302 - Version 6.1. 2023.
24. 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.
25. Hexal. Capecitabin HEXAL Filmtabletten: Fachinformation [online]. 2021 [Zugriff: 22.10.2024]. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
26. Hikma. Epirubicin Hikma 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 05.2023 [Zugriff: 18.11.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
27. Medac. Medoxa 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 01.2023 [Zugriff: 13.01.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
28. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
29. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 4. Quartal 2024 [online]. 2024 [Zugriff: 22.10.2024]. URL: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_-\\_Stand\\_4\\_Quartal\\_2024.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_4_Quartal_2024.pdf).
30. 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); Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06\\_AM-RL-XII\\_Relugolix\\_D-873\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf).
31. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301\\_Hilfstaxe\\_Redaktionelle\\_Gesamtfassung\\_Anlage\\_3.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf).



## Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

### 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 |
|-------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Potenberg, Jochem | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    | 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?