

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Zolbetuximab (VYLOY™)

Astellas Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 30.10.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	13
2.4 Referenzliste für Modul 2	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Illustration von (unter anderem) Claudin in der Tight Junction	8
Abbildung 2: Schematisches Signalmodell zur Rolle von Claudinen in der Zelle im invasiven oder metastatisierten Stadium	9
Abbildung 3: ADCC-vermittelte Apoptose.....	10
Abbildung 4: Schematische Darstellung der Bildung des Membranangriffskomplexes durch Rekrutierung der Komplementkomponenten C5-C9	11
Abbildung 5: Apoptose durch CDC	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADCC	Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (<i>Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity</i>)
AKT	Proteinkinase B
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
CDC	Komplement-abhängige Zytotoxizität (<i>Complement Dependent Cytotoxicity</i>)
CLDN18.2	Claudin18.2
CPS	<i>Combined Positive Score</i>
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
ERK	Extrazellulär Signal-regulierte Kinase
EU	Europäische Union
GEJ	Gastroösophagealer Übergang (<i>gastro-oesophageal junction</i>)
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>)
IAP	Apoptose-Inhibitor (<i>Inhibitor of Apoptosis</i>)
IgG1	Immunglobulin G1
IHC	Immunhistochemie
JAM	Junktionales Adhäsionsmolekül
mAB	Monoklonaler Antikörper (<i>Monoclonal Antibody</i>)
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
NK-Zelle	Natürliche Killer-Zelle
PD-L1	<i>Programmed Cell Death Ligand-1</i>
PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
PZN	Pharmazentralnummer
Src	Tyrosinkinase (zusammengesetztes Akronym aus <i>Cellular</i> und <i>Sarcoma</i>)
TNF	Tumornekrosefaktor
UICC	Internationale Vereinigung gegen Krebs (<i>Union Internationale Contre le Cancer</i>)
WHO	<i>World Health Organization</i>
Wnt	<i>Wingless related integration site</i> (Zusammengesetztes Akronym aus „W“ <i>Wingless</i> und „nt“ Int-Gen)
ZO	<i>Tight Junctions</i> (lat. <i>Zonula occludens</i>)

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Zolbetuximab
Handelsname:	VYLOY™
ATC-Code:	L01FX31

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
19294197	EU/1/24/1856/001	100 mg Pulver	1 Durchstechflasche
19294205	EU/1/24/1856/002	100 mg Pulver	3 Durchstechflaschen
EU: Europäische Union; PZN: Pharmazentralnummer			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zolbetuximab ist in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-haltiger Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (*gastro-oesophageal junction*, GEJ) angezeigt, deren Tumore Claudin (CLDN) 18.2 positiv sind (siehe Abschnitt 4.2) (1).

Hintergrund

Adenokarzinome des Magens und GEJ sind mit über 90 % die am häufigsten vorkommenden Karzinome der Magenregion (2, 3). Diese malignen Neoplasien entstehen in den Epithelien des Drüsengewebes und treten sporadisch, familiär (gemeinsame Risikofaktoren wie z. B. Ernährungsgewohnheiten) und hereditär (z. B. Keimbahnmutationen) auf (4). Mit einer krebs-spezifischen Mortalität von 70 % hat das Magenkarzinom eine sehr ungünstige Prognose (4-6).

Adenokarzinome des Magens und des GEJ werden anhand ihrer Lokalisation, der histologischen Muster und des mikroskopischen Grades klassifiziert. Die Stadieneinteilung erfolgt nach den Kriterien der internationalen Vereinigung gegen Krebs (*Union Internationale Contre le Cancer*; UICC), welche das Ausmaß der Infiltration des Epithels, des umliegenden Gewebes und möglicher (Lymphknoten-)Metastasen charakterisieren (7). Die Patienten im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet (AWG) von Zolbetuximab befinden sich in einem lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten Krankheitsstadium. Während der Therapieanspruch in frühen oder lokal begrenzten Krankheitsstadien kurativ ist, verfolgt die Therapie bei Inoperabilität sowie im metastasierten Stadium nur noch palliative Behandlungsziele. Die vorhandenen palliativen Therapieoptionen zur Behandlung von Adenokarzinomen des Magens und GEJ waren lange Zeit mit systemisch medikamentösen Therapien, die durch lokale Therapiemaßnahmen ergänzt werden konnten, sehr begrenzt (5, 7).

Bei Adenokarzinomen des Magens und des GEJ rücken derzeit neue Entwicklungen genetisch-molekularer Ansätze sowohl in der Diagnostik sowie auch als Basis für neuartige Therapieansätze immer stärker in den Fokus. So empfehlen deutsche und internationale Leitlinien u. a. den HER2-Status von Patienten zu bestimmen (5, 7-9). HER2-positive Patienten werden seit dem Jahr 2010 mit Trastuzumab in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Platin-haltigen Chemotherapie behandelt (3, 8, 10, 11). Ende 2023 wurde für Patienten mit HER2-positiven, *Programmed Cell Death Ligand-1* (PD-L1)-exprimierenden Tumoren Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und einer Fluoropyrimidin- und Platin-haltigen Chemotherapie zugelassen (12). Spezifisch für Patienten mit HER2-negativen Tumoren sind nur Immuntherapien mit Nivolumab (2021) und Pembrolizumab (2023) für Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (*Combined Positive Score* [CPS] ≥ 5 bzw. CPS ≥ 1) verfügbar (12, 13). Patienten im AWG haben nach wie vor eine schlechte Prognose und daher einen hohen medizinischen Bedarf.

Mit CLDN18.2 wurde ein Biomarker identifiziert, durch den für Patienten mit einem HER2-negativen Magenkarzinom eine deutliche Innovation und ebenfalls deutlicher Therapiefortschritt ermöglicht wurde, da bei Nachweis von CLDN18.2 Zolbetuximab angewendet werden kann, das gezielt gegen CLDN18.2 entwickelt worden ist (14). Dieses hochselektive Markerprotein wird konstitutionell auf Zellen der Magenschleimhaut exprimiert. In Tumorzellen kommt es durch Veränderungen der Zellpolarität der Magenschleimhaut, die aufgrund von malignen Transformationen entstehen, zu einer erhöhten Exposition von CLDN18.2 auf der Zelloberfläche und damit zu einer Zugänglichkeit für therapeutische Antikörper (15-17). Zolbetuximab stellt die erste hochspezifische, auf Magenkarzinom-Zellen abzielende, Biomarker-basierte Therapie für Patienten mit HER2-negativem sowie CLDN18.2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ dar und leistet einen hochrelevanten Beitrag zur Behandlung, da für das neu definierte Patientenkollektiv HER2-negativ sowie CLDN18.2-positiv eine auf Magenkarzinom-Zellen abzielende Biomarker-basierte effektive Therapie zur Verfügung steht.

Der postulierte Wirkmechanismus von Zolbetuximab sowie das Protein CLDN18.2 werden nachfolgend charakterisiert und näher beschrieben.

Zolbetuximab

Zolbetuximab ist der erste chimäre Immunglobulin G1 (IgG1)-monoklonale Antikörper (*Monoclonal Antibody*, mAB), der spezifisch auf das auf epithelialen Tumorzellen exprimierte CLDN18.2 abzielt. Präklinische und klinische Studien belegen, dass Zolbetuximab sehr spezifisch an CLDN18.2 auf epithelialen Tumorzellen bindet, und nicht an CLDN18.2 auf gesunden Magenschleimhautzellen. In Tumorzellen induziert Zolbetuximab die Apoptose durch eine Antikörper-abhängige zelluläre (*Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity*, ADCC) sowie Komplement-abhängige Zytotoxizität (*Complement Dependent Cytotoxicity*, CDC) und unterdrückt die Zellproliferation. Darüber hinaus wirkt Zolbetuximab in Kombination mit zytotoxischen Wirkstoffen als Synergist und verstärkt als Immunmodulator die T-Zell-Infiltration in die Tumormikroumgebung (siehe Unterabschnitt „Wirkmechanismus“) (15, 18, 19).

Funktion und Dysfunktion von Claudinen

CLDN18.2 ist ein Transmembranprotein, das zur Familie der Claudine gehört. Gegenwärtig sind 27 Mitglieder der Claudin-Familie bekannt (20). Diese Proteine machen den Hauptbestandteil von Zell-Zell-Verbindungen in Epithelien und Endothelien – sogenannten Tight Junctions – aus und formen zusammen mit anderen Transmembranproteinen parazelluläre Barrieren zwischen den Epithelien (siehe Abbildung 1) (21). Diese Barrieren führen nicht nur zur Abdichtung der Tight Junctions, sondern fungieren auch als selektive Kanäle, mittels derer der Fluss von Ionen und Molekülen durch den Zellzwischenraum kontrolliert wird (21, 22). Daher sind Claudine essenziell sowohl für die mechanische Stabilität der Zelle als auch für die Erhaltung der Zellhomöostase. Dies beinhaltet auch die Rekrutierung von Signalproteinen, die wichtige Zellfunktionen wie Proliferation, Differenzierung und Migration regulieren (22).

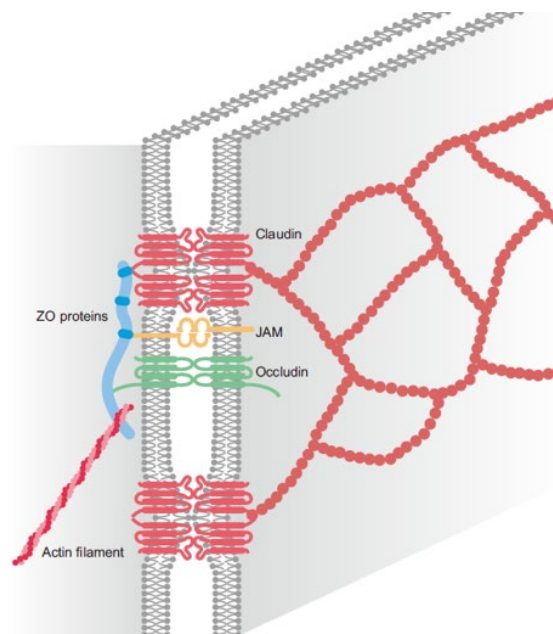


Abbildung 1: Illustration von (unter anderem) Claudin in der Tight Junction

Quelle: entnommen aus (21)

JAM: Junctionales Adhäsionsmolekül; ZO: Tight Junctions (lat. Zonula occludens).

Eine Deregulierung der Claudin-Expression, welche infolge epigenetischer Faktoren, Wachstumsfaktoren und Zytokine auftritt, führt dementsprechend nicht nur zum Verlust der parazellulären Barrierefunktion der Epithelzellen, sondern auch zu Störungen in der Rekrutierung der Signalproteine, wodurch Entzündungen, eine epithelial-mesenchymale Transition (Übergang von Epithelzellen in Zellen mit mesenchymalen Eigenschaften) sowie eine Krankheitsprogression gefördert werden. In diesem Prozess werden auch die Apoptose-Inhibitoren (*Inhibitor of Apoptosis*, IAP) hochreguliert, welche für die Hemmung des Krebszelltods verantwortlich sind. Darüber hinaus werden zwei Signaltransduktionskaskaden – der Notch- und der *Wingless-related integration site* (Wnt)-Weg – dereguliert, was zu einer weiteren Erhöhung des Metastasierungspotenzials der epithelialen Tumorzelle führt (22, 23).

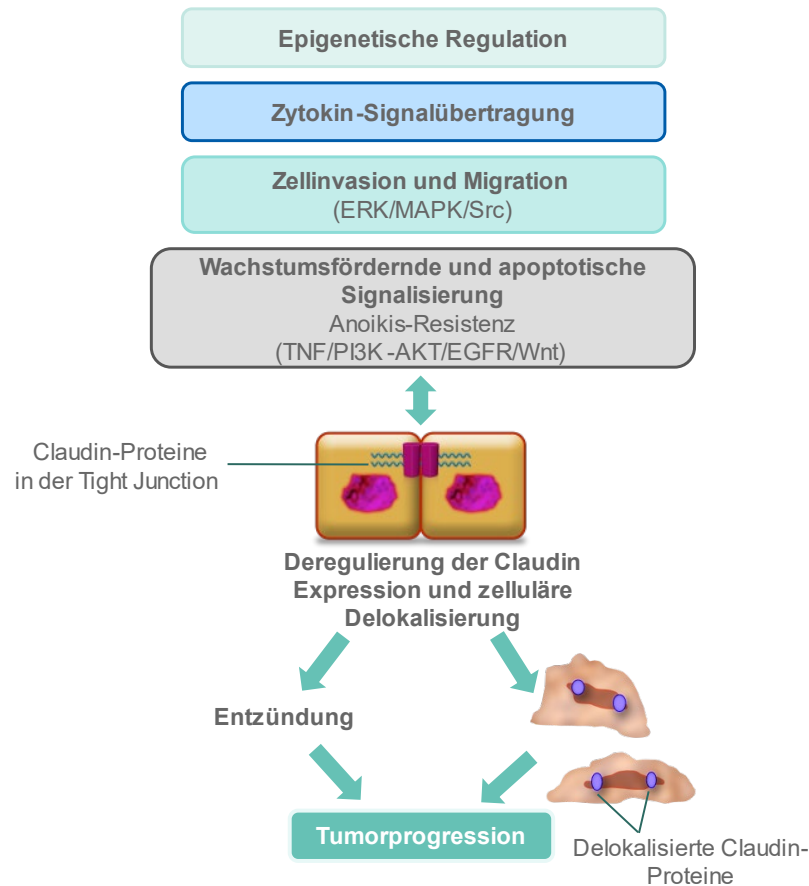


Abbildung 2: Schematisches Signalmodell zur Rolle von Claudinen in der Zelle im invasiven oder metastatisierten Stadium

Quelle: modifiziert nach (22)

AKT: Proteinkinase B; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; ERK: Extrazellulär Signal-regulierte Kinase; MAPK: Mitogen-aktivierte Proteinkinase; PI3K: Phosphatidylinositol-3-Kinase; Src: Tyrosinkinase (zusammengesetztes Akronym aus *cellular* und *sarcoma*); TNF: Tumornekrosefaktor; Wnt: *Wingless-related integration site* (Zusammengesetztes Akronym aus „W“ *Wingless* und „nt“ Int-Gen).

Zielstruktur CLDN18.2

Allen Claudinen ist der Aufbau aus vier Transmembrandomänen und zwei extrazellulären „Loops“ gemein (23, 24). Dabei gibt es Claudine, die ubiquitär, also fast in allen epithelialen Geweben aktiv sind, wie beispielsweise Claudin1, und andere, die sehr spezifisch exprimiert werden, wie CLDN18.2. In normalem, gesundem Gewebe ist CLDN18.2 ausschließlich in Tight Junctions von Magenschleimhautzellen vorhanden, und Epitope von CLDN18.2 innerhalb des supramolekularen Tight Junction-Komplexes sind für Antikörper weitestgehend unzugänglich. Maligne Transformationen können jedoch zu Störungen der Zellpolarität der Magenschleimhaut führen, wodurch Epitope des CLDN18.2 an die Oberfläche der Krebszellen gelangen (18, 24, 25). Neben der stärkeren Exposition von CLDN18.2 in Adenokarzinomen der Magenregion, wird CLDN18.2 auch in einer Reihe von andere Tumorarten, wie Ösophagus-, Pankreas-, Eierstock-, Gallen- und Lungen-Adenokarzinomen, aberrant aktiviert (3, 25).

Eine erhöhte Exposition von CLDN18.2 bzw. CLDN18.2-Positivität wird anhand der durch Immunhistochemie (IHC) definierten Färbungsintensität sowie des Anteils an verfärbten Tumorzellen definiert. Ein Tumor wird allgemein als CLDN18.2-positiv bewertet, wenn eine Färbungsintensität von $\geq 2+$ vorliegt. Die Grenzwerte für die Anteile der verfärbten Tumorzellen sind bisweilen nicht einheitlich festgelegt und richten sich nach den vorhandenen Studiendaten zu Ansprechern vs. Nicht-Ansprechern. In den Zulassungsstudien zu Zolbetuximab wurde eine CLDN18.2-Positivität als eine moderate oder starke Membranfärbung ($\geq 2+$) in mindestens 75 % der Tumorzellen definiert (26, 27).

Wirkmechanismus

In Abbildung 3 und Abbildung 5 ist der Wirkmechanismus von Zolbetuximab graphisch dargestellt. Die Apoptose der epithelialen Tumorzellen wird hauptsächlich über zwei parallele Mechanismen, ADCC und CDC, induziert. Beide Immunreaktionen werden durch die Bindung von Zolbetuximab an die extrazellulären Loops von CLDN18.2, welche durch die malignen Transformationen nun für den Antikörper zugänglich sind, induziert (19, 28). Des Weiteren führt Zolbetuximab zur Inhibition CLDN18.2-induzierter Signaltranskription und konsekutiver Zellproliferation, d. h. es hemmt das weitere Wachstum der Tumorzelle.

Bei ADCC binden Effektorzellen, in den meisten Fällen natürliche Killer- (NK)-Zellen, wie in Abbildung 3 abgebildet, an Zolbetuximab. Diese Bindung führt zur sogenannten Degranulierung – der Freisetzung von zytotoxischen Proteinen – der Effektorzelle. Die epitheliale Tumorzelle wird dann durch den Perforin / Granzym-Apoptoseweg zur Apoptose getrieben (29).

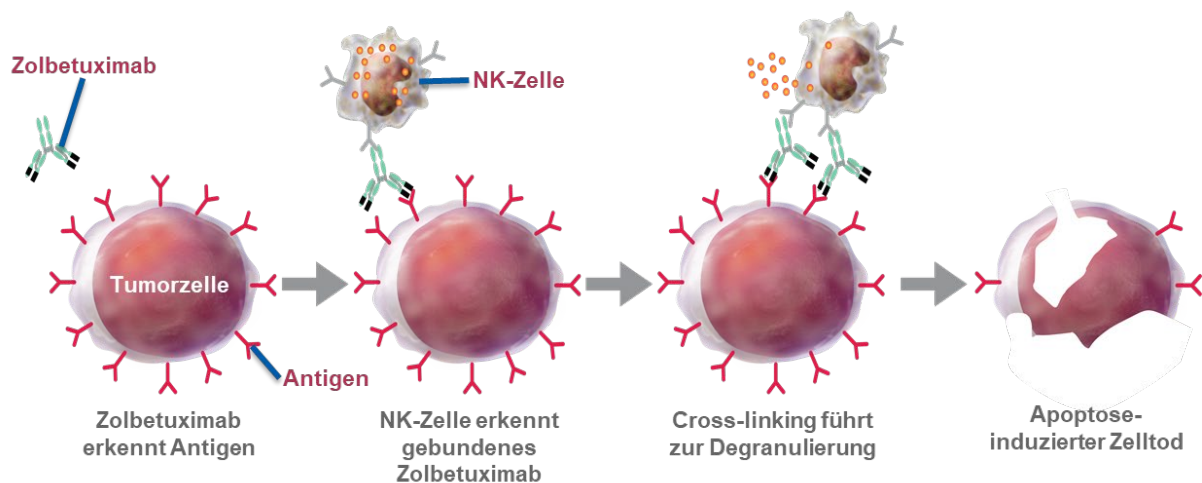


Abbildung 3: ADCC-vermittelte Apoptose

Quelle: modifiziert nach (30)

ADCC: Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität; NK-Zelle: Natürliche Killerzelle

Der wesentliche Unterschied von CDC zu ADCC besteht darin, dass ADCC eine zielgerichtete, NK-Zell-abhängige Immunreaktion hervorruft, während CDC eine humorale Immunreaktion auslöst. Bei dieser humoralen Immunreaktion wird das Komplementsystem aktiviert. Durch die Rekrutierung verschiedener Komplementkomponenten (C5-C9) an der Zellmembran der Zielzelle wird der Membranangriffskomplex geformt (siehe Abbildung 4), der einen transmembranen Kanal (Pore) von ca. 10 nm Durchmesser in der epithelialen Tumorzelle bildet (siehe Abbildung 5). Diese Pore stört die selektive Permeabilität der Zellmembran, wodurch ein ungehinderter Wasser- und Elektrolytaustausch zwischen dem Zellinneren und der Zellumgebung stattfinden kann. Dies führt schließlich zur osmotischen Lyse und somit zum Tod der Zelle (31).

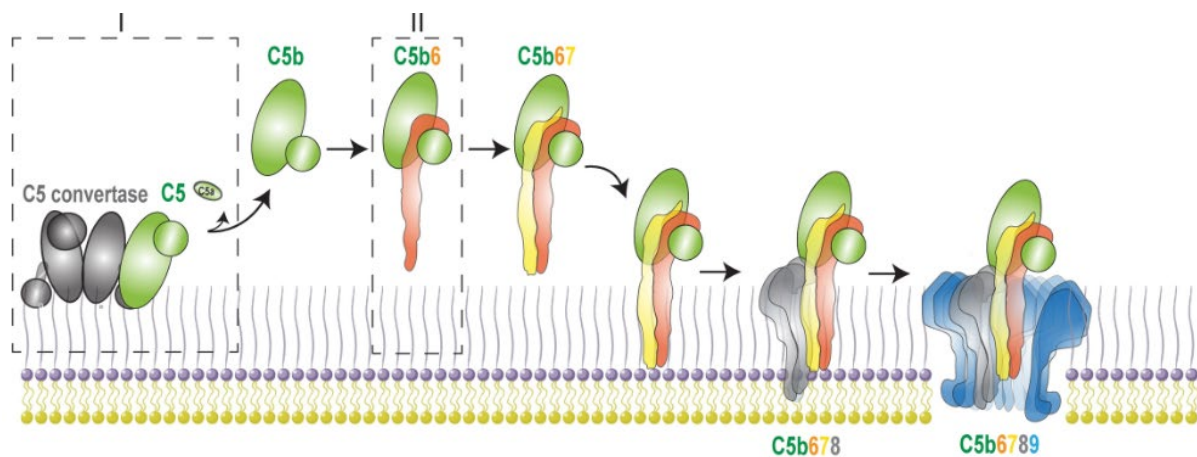


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Bildung des Membranangriffskomplexes durch Rekrutierung der Komplementkomponenten C5-C9

Quelle: entnommen aus (32)

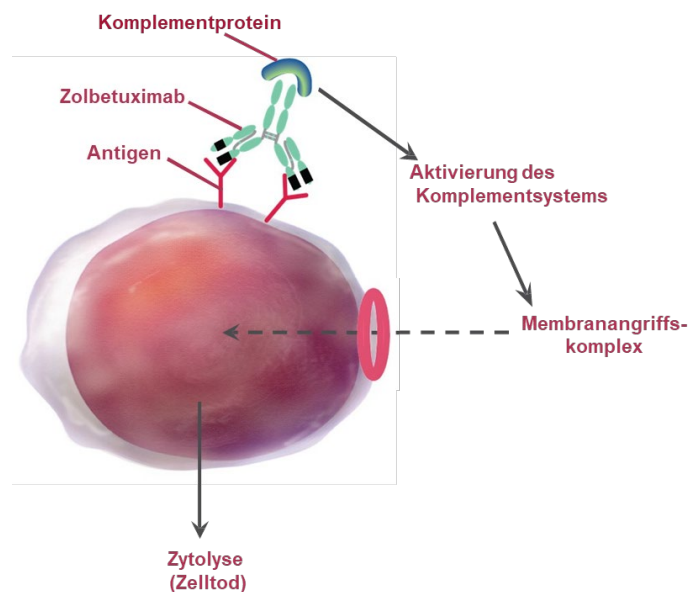


Abbildung 5: Apoptose durch CDC

Quelle: modifiziert nach (33)

CDC: Komplement abhängige Zytotoxizität

Zusammenfassung

Zolbetuximab stellt die erste hochspezifische auf Magenkarzinom-Zellen abzielende Biomarker-basierte Therapie für Patienten mit CLDN18.2-positivem, HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, einer spezifischen Population, für die bislang keine gezielte Therapie in Frage kam, dar. Zolbetuximab besitzt die Fähigkeit, durch die Hemmung der Zellproliferation und die Induktion der Apoptose (ADCC und CDC), mehrere, voneinander unabhängige Wirkweisen zu induzieren. Der innovative Charakter und Wirkmechanismus von Zolbetuximab stellt somit einen erheblichen Therapiefortschritt dar.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete**2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht**

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
VYLOY ist in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-haltiger Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (<i>gastro-oesophageal junction</i> , GEJ) angezeigt, deren Tumore Claudin (CLDN) 18.2 positiv sind (siehe Abschnitt 4.2)	ja	19.09.2024	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			
Abkürzungen: CLDN18.2: Claudin18.2; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>); GEJ: Gastroösophagealer Übergang (<i>gastro-oesophageal junction</i>)			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden der Fachinformation von Zolbetuximab (Stand: September 2024) entnommen (1).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	–

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Abschnitt 2.1

Die Informationen zum Wirkmechanismus von Zolbetuximab stammen aus unternehmensinternen Quellen, der Fachinformation zu VYLOY™ (Stand: September 2024) sowie aus öffentlich verfügbaren Publikationen (Primär- und Sekundärliteratur), welche mittels einer zielgerichteten Freihandsuche im Internet identifiziert wurden.

Abschnitt 2.2

Das Anwendungsgebiet von Zolbetuximab in Deutschland wurde der deutschen Fachinformation zu VYLOY™ (Stand: September 2024) entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Astellas Pharma Europe B.V. Vyloy™ 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 09.2024. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 02.10.2024]. 2024.
2. Cheng, X. J., Lin, J. C., Tu, S. P. Etiology and Prevention of Gastric Cancer. *Gastrointest Tumors* 2016; 3(1): 25-36.
3. Röcken, C. Predictive biomarkers in gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2023; 149: 467–481.
4. Röcken, C. Tumoren und Tumorstadien des Magens. *Der Pathologe* 2017; 38(2): 75-86.
5. Mönig, S., Ott, K., Gockel, I., Lorenz, D., Ludwig, K. et al. S3-Leitlinie Magenkarzinom–Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs, Langversion 2.0, AWMF Registernummer: 032/009OL [online]. Stand: 08.2019. URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/magenkarzinom/> [Zugriff: 06.09.2024]. 2019.
6. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. [online]. Stand: 12.2023. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?blob=publicationFile [Zugriff: 06.09.2024]. 2023.
7. Lordick, F., Al-Batran, S. E., Arnold, D., Borner, M., Bruns, C. J. et al. Magenkarzinom. Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. [online]. Stand: 03.2024. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html#litID0EIRBG> [Zugriff: 06.09.2024]. 2024.
8. Lordick, F., Carneiro, F., Cascinu, S., Fleitas, T., Haustermans, K. et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2022; 33(10): 1005-1020.
9. Nagtegaal, I. D., Odze, R. D., Klimstra, D., Paradis, V., Rugge, M. et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology* 2020; 76(2): 182-188.

10. Baretton, G., Dietel, M., Gaiser, T., Kirchner, T., Kreipe, H. et al. HER2-Testung beim Magenkarzinom. *Der Pathologe* 2016; 37(4): 361-366.
11. Lordick, F., Smyth, E. C. ESMO Gastric Cancer Living Guideline. Advanced/metastatic unresectable oesophageal oesophagogastric junction and gastric carcinoma. First-line therapy. v.1.4 [online]. Stand: 09.2024. URL: <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-gastric-cancer-living-guideline/metastatic-disease/metastatic-disease/first-line-her2-negative> [Zugriff: 22.10.2024]. 2024.
12. MSD SHARP & DOHME GmbH. KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 08.2024. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 06.09.2024]. 2024.
13. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 06.2024. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 03.09.2024]. 2024.
14. Sahin, U., Koslowski, M., Dhaene, K., Usener, D., Brandenburg, G. et al. Claudin-18 splice variant 2 is a pan-cancer target suitable for therapeutic antibody development. *Clin Cancer Res* 2008; 14(23): 7624-7634.
15. Mitnacht-Kraus, R., Kreuzberg, M., Utsch, M., Sahin, U., Türeci, Ö. Preclinical characterization of IMAB362 for the treatment of gastric carcinoma. *Annals of Oncology* 2017; 28.
16. Kubota, Y., Kawazoe, A., Mishima, S., Nakamura, Y., Kotani, D. et al. Comprehensive clinical and molecular characterization of claudin 18.2 expression in advanced gastric or gastroesophageal junction cancer. *ESMO Open* 2023; 8(1): 100762.
17. Haag, G. M. Magenkarzinom: Ist die Blockade von Claudin 18.2 eine neue, vielversprechende zielgerichtete Therapie? *Kompass Onkologie* 2020; 7(3): 145-146.
18. Sahin, U., Tureci, O., Manikhas, G., Lordick, F., Rusyn, A. 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* 2021; 32(5): 609-619.
19. Sahin, U., Schuler, M., Richly, H., Bauer, S., Krilova, A. et al. A phase I dose-escalation study of IMAB362 (Zolbetuximab) in patients with advanced gastric and gastro-oesophageal junction cancer. *European Journal of Cancer* 2018; 100: 17-26.
20. Mineta, K., Yamamoto, Y., Yamazaki, Y., Tanaka, H., Tada, Y. et al. Predicted expansion of the claudin multigene family. *FEBS letters* 2011; 585(4): 606-612.
21. Otani, T., Furuse, M. Tight junction structure and function revisited. *Trends in cell biology* 2020; 30(10): 805-817.
22. Bhat, A. A., Uppada, S., Achkar, I. W., Hashem, S., Yadav, S. K. et al. Tight junction proteins and signaling pathways in cancer and inflammation: a functional crosstalk. *Frontiers in physiology* 2019; 9: 1942.

23. Zhu, L., Han, J., Li, L., Wang, Y., Li, Y. et al. Claudin family participates in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases and colitis-associated colorectal cancer. *Frontiers in immunology* 2019; 10: 1441.
24. Singh, P., Toom, S., Huang, Y. Anti-claudin 18.2 antibody as new targeted therapy for advanced gastric cancer. *J Hematol Oncol* 2017; 10(1): 105.
25. Türeci, O., Sahin, U., Schulze-Bergkamen, H., Zvirbule, Z., Lordick, F. et al. A multicentre, phase IIa study of zolbetuximab as a single agent in patients with recurrent or refractory advanced adenocarcinoma of the stomach or lower oesophagus: the MONO study. *Annals of Oncology* 2019; 30(9): 1487-1495.
26. Astellas Pharma Global Development Inc. (APGD). Clinical Study Protocol: A Phase 3, Global, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Efficacy Study of Zolbetuximab (IMAB362) Plus mFOLFOX6 Compared with Placebo Plus mFOLFOX6 as First-line Treatment of Subjects with Claudin (CLDN)18.2-Positive, HER2-Negative, Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma. ISN/Protocol 8951-CL-0301 - Version 7.1. Stand: 20.12.2023. 2023.
27. Astellas Pharma Global Development Inc. (APGD). 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. Stand: 04.10.2023. 2023.
28. Schuler, M. H., Zvirbule, Z., Lordick, F., Krilova, A., Helbig, U. et al. Safety, tolerability, and efficacy of the first-in-class antibody IMAB362 targeting claudin 18.2 in patients with metastatic gastroesophageal adenocarcinomas. *Journal of Clinical Oncology* 2013; 31(15): 4080.
29. Rogers, L. M., Veeramani, S., Weiner, G. J. Complement in monoclonal antibody therapy of cancer. *Immunologic research* 2014; 59(1): 203-210.
30. Li, D. Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity (ADCC) [online]. Stand: 07.2017. URL: <https://step1.medbullets.com/immunology/105048/antibody-dependent-cell-mediated-cytotoxicity-adcc> [Zugriff: 05.08.2024]. 2017.
31. Kirschfink, M. Komplementsystem und Komplementdefekte. *Pädiatrie*. Springer. 2020: 1045-1053.
32. Doorduyn, D. J., Bardoel, B. W., Heesterbeek, D. A., Ruyken, M., Benn, G. et al. Bacterial killing by complement requires direct anchoring of membrane attack complex precursor C5b-7. *PLoS Pathogens* 2020; 16(6): e1008606.
33. iQ Biosciences. Complement-Dependent Cytotoxicity (CDC) Assay [online]. Stand: 2022. URL: https://iqbiosciences.com/bioservices/in-vitro_bioservices/complement-dependent-cytotoxicity-assays/ [Zugriff: 05.08.2024]. 2022.