

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Zolbetuximab (VYLOY™)

Astellas Pharma GmbH

Modul 4A

Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore Claudin18.2 positiv sind

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	11
Abkürzungsverzeichnis	17
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	20
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	21
4.2 Methodik.....	31
4.2.1 Fragestellung.....	31
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	33
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	35
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	35
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	35
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	36
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	38
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	39
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	40
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	42
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	42
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	42
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika.....	43
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte.....	43
4.2.5.2.3 Auswertungsmethodik.....	51
4.2.5.3 Metaanalysen.....	55
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	57
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	57
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	61
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	64
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	64
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	67
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	70
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	71
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	73
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	133
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	136

4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	138
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	305
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	346
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	351
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	351
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	351
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	352
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	352
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	355
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	355
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	356
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	356
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	357
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	359
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	359
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	359
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	360
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	360
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	361
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	362
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	362
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	363
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	376
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	377
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	377
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	377
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	377
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	377
4.6	Referenzliste.....	379
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	388
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	392
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	394
	Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	395
	Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	400
	Studie GLOW.....	400
	Studie FAST	460
	Studie SPOTLIGHT (ergänzende Darstellung).....	496
	Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	561

Studie GLOW	562
Studie FAST	580
Studie SPOTLIGHT (ergänzende Darstellung).....	596

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens patientenrelevanter Endpunkte.....	26
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von randomisierten kontrollierten Studien.....	34
Tabelle 4-3: Anzahl an Patienten je Analyseset in den Studienpopulationen für die relevanten Studienarme	52
Tabelle 4-4: Übersicht der Subgruppenanalysen für die Endpunkte OS und PFS in den Studien GLOW, SPOTLIGHT und FAST	60
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulation der Metaanalyse GLOW/FAST	88
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen in der Studie GLOW (ITT-Population)	90
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen in der Studie FAST (mITT-Population)	96
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation in der Studie SPOTLIGHT (ITT-Population, nur ergänzende Darstellung der Studie für die vorliegende Nutzenbewertung). 100	
Tabelle 4-16: Analyse-Zeitpunkte für PFS und OS – GLOW	109
Tabelle 4-17: Patientenfluss nach Behandlungsarmen in der Studie GLOW (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024)	110
Tabelle 4-18: Behandlungs- und Beobachtungsdauer in der Studie GLOW (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024), ITT- bzw. SAF-Population	111
Tabelle 4-19: Patientenfluss nach Behandlungsarmen in der Studie FAST (finaler Datenschnitt vom 31.01.2019), mITT-Population	117
Tabelle 4-20: Behandlungs- und Beobachtungsdauer in der Studie FAST (finaler Datenschnitt vom 31.01.2019), mITT- bzw. mSAF-Population.....	118

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCTs und der Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124
Tabelle 4-22: Analyse-Zeitpunkte für PFS und OS – SPOTLIGHT	129
Tabelle 4-23: Patientenfluss nach Behandlungsarmen in der Studie SPOTLIGHT (Finaler Datenschnitt vom 08.09.2023)	130
Tabelle 4-24: Behandlungs- und Beobachtungsdauer in der Studie SPOTLIGHT (finaler Datenschnitt vom 08.09.2023), ITT- bzw. SAF-Population	131
Tabelle 4-25: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	133
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel	136
Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtüberleben“	141
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	143
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>Time-to-Event-Analyse</i>), (m)ITT-Population.....	144
Tabelle 4-30: Ergänzende Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>Überlebensraten</i>), (m)ITT-Population	146
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>Time-to-Event-Analyse</i>), ITT-Population	148
Tabelle 4-32: Operationalisierung des Endpunkts „Progressionsfreies Überleben“	150
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	152
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben – bewertet durch IRC“ aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>Time-to-Event-Analyse</i>), (m)ITT-Population	153
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS) – bewertet durch IRC“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>Time-to-Event-Analyse</i>), ITT-Population.....	157
Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunkts „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“	159
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	161
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – (<i>Time-to-Event-Analyse</i> ; Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte), (m)ITT-Population.....	163
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>Time-to-Event-Analyse</i>), ITT-Population.....	175
Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunkts „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25“	177

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	179
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – (<i>Time-to-Event-Analyse</i> ; Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte), ITT-Population.....	180
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>Time-to-Event-Analyse</i>), ITT-Population.....	184
Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunkts „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-STO22“	187
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-STO22“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	189
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „EORTC QLQ-STO22 – Belching Subskala“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GLOW (<i>Time-to-Event-Analyse</i> ; Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte), ITT-Population	190
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „EORTC QLQ-STO22“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FAST (<i>Time-to-Event-Analyse</i> ; Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte), mITT-Population	192
Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunkts „Schmerzintensität anhand der NRS“.....	195
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schmerzintensität anhand der NRS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	196
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerzintensität anhand der NRS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>Time-to-Event-Analyse</i> ; Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 2 Punkte), ITT-Population	197
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerzintensität anhand der NRS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>Time-to-Event-Analyse</i> ; Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 2 Punkte), ITT-Population	199
Tabelle 4-52: Operationalisierung des Endpunkts „EQ-5D VAS“	200
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	201
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>Time-to-Event-Analyse</i> ; Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 15 mm), ITT-Population	203
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>Time-to-Event-Analyse</i> ; Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 15 mm), ITT-Population	205
Tabelle 4-56: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“	207
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	209

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel – (<i>Time-to-Event</i> -Analyse; Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte), (m)ITT-Population	210
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – (<i>Time-to-Event</i> -Analyse; Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte), ITT-Population.....	219
Tabelle 4-60: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse (UE)“	221
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (UE)“ aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel	223
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse Gesamt“ aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>Time-to-Event</i> -Analyse), SAF-Population	224
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>Time-to-Event</i> -Analyse), (m)SAF-Population.....	225
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>Time-to-Event</i> -Analyse), SAF-Population.....	227
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>Time-to-Event</i> -Analyse), mSAF-Population.....	230
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>Time-to-Event</i> -Analyse), SAF-Population.....	232
Tabelle 4-67: Operationalisierung des Endpunkts „Schwere UE“	235
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schwere UE“ in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	237
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere UE“ aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>Time-to-Event</i> -Analyse), (m)SAF-Population	238
Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere UE nach SOC und PT“ aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>Time-to-Event</i> -Analyse), (m)SAF-Population	239
Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>Time-to-Event</i> -Analyse), SAF-Population	243
Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>Time-to-Event</i> -Analyse), mSAF-Population	247
Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere UE nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>Time-to-Event</i> -Analyse), SAF-Population	249
Tabelle 4-74: Operationalisierung des Endpunkts „Schwerwiegende UE“	252
Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	254
Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>Time-to-Event</i> -Analyse), (m)SAF-Population	255

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende UE (SUE) nach SOC und PT“ aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>Time-to-Event-Analyse</i>), (m)SAF-Population.....	256
Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>Time-to-Event-Analyse</i>), SAF-Population	258
Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>Time-to-Event-Analyse</i>), mSAF-Population	262
Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende UE nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>Time-to-Event-Analyse</i>), SAF-Population	263
Tabelle 4-81: Operationalisierung des Endpunkts „Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE“	265
Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	266
Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE“ aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>Time-to-Event-Analyse</i>), (m)SAF-Population.....	267
Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>Time-to-Event-Analyse</i>), SAF-Population.....	271
Tabelle 4-85: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“	273
Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	275
Tabelle 4-87: Ergebnisse für das UEBI „Übelkeit“ differenziert nach Schweregraden aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>Time-to-Event-Analyse</i>), (m)SAF-Population.....	277
Tabelle 4-88: Ergebnisse für das UEBI „Erbrechen“ differenziert nach Schweregrad aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>Time-to-Event-Analyse</i>), (m)SAF-Population.....	279
Tabelle 4-89: Ergebnisse für das UEBI „Abdominalschmerz“ differenziert nach Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>Time-to-Event-Analyse</i>), SAF-Population.....	281
Tabelle 4-90: Ergebnisse für das UEBI „Überempfindlichkeitsreaktionen“ differenziert nach Schweregrad aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>Time-to-Event-Analyse</i>), (m)SAF-Population.....	282
Tabelle 4-91: Ergebnisse für das UEBI „Infusionsbedingte Reaktionen“ differenziert nach Schweregrad aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>Time-to-Event-Analyse</i>), (m)SAF-Population	284
Tabelle 4-92: Ergebnisse für das UEBI „Anämie“ differenziert nach Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>Time-to-Event-Analyse</i>), SAF-Population	286
Tabelle 4-93: Ergebnisse für das UEBI „Neutropenie“ differenziert nach Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>Time-to-Event-Analyse</i>), SAF-Population	287

Tabelle 4-94: Ergebnisse für die UEBI aus RCT differenziert nach Schweregrad mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>Time-to-Event-Analyse</i>), SAF-Population	295
Tabelle 4-95: Anzahl und Dauer dokumentierter unerwünschter Ereignisse einer Übelkeit in der Studie GLOW	299
Tabelle 4-96: <i>Hazard Ratios</i> für die Zeit bis auf Auftreten eines ersten schweren UE, Gesamt und ohne Berücksichtigung von Übelkeit und Erbrechen	302
Tabelle 4-97: Dosisanpassungen für Zolbetuximab gemäß Fachinformation	303
Tabelle 4-98: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen in den Studien GLOW, FAST und SPOTLIGHT (ergänzende Darstellung) sowie in der Metaanalyse der Studien GLOW und FAST	307
Tabelle 4-99: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der Wirksamkeitsendpunkte – Metaanalyse GLOW/FAST	313
Tabelle 4-100: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der PRO und Verträglichkeitsendpunkte – Metaanalyse GLOW/FAST, bzw. Einzelstudien GLOW und FAST	314
Tabelle 4-101: Subgruppenanalysen der Metaanalyse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“, (m)ITT-Population.....	320
Tabelle 4-102: Subgruppenanalysen der Metaanalyse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (IRC)“, (m)ITT-Population	322
Tabelle 4-103: Subgruppenanalysen der Metaanalyse für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“, (m)ITT-Population	324
Tabelle 4-104: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25“, ITT-Population der Studie GLOW.....	328
Tabelle 4-105: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-STO22“, mITT-Population der Studie FAST	330
Tabelle 4-106: Subgruppenanalysen der Metaanalyse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“, (m)ITT-Population.....	331
Tabelle 4-107: Subgruppenanalysen der Metaanalyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“, (m)SAF-Population.....	335
Tabelle 4-108: Subgruppenanalysen der Metaanalyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“, (m)SAF-Population.....	337
Tabelle 4-109: Subgruppenanalysen der Metaanalyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI)“, (m)SAF-Population	339
Tabelle 4-110: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	352
Tabelle 4-111: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	353
Tabelle 4-112: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	353
Tabelle 4-113: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	354

Tabelle 4-114: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	354
Tabelle 4-115: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	357
Tabelle 4-116: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	357
Tabelle 4-117: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	358
Tabelle 4-118: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	358
Tabelle 4-119: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	360
Tabelle 4-120: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	360
Tabelle 4-121: Zusammenfassung der Ergebnisse und Ableitung des Zusatznutzens.....	371
Tabelle 4-122: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	376
Tabelle 4-123 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GLOW	401
Tabelle 4-124 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FAST	461
Tabelle 4-125 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SPOTLIGHT (ergänzende Darstellung)	497
Tabelle 4-126 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GLOW	562
Tabelle 4-127 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie FAST	580
Tabelle 4-128 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SPOTLIGHT (ergänzende Darstellung).....	596

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Abbildung 2: Schema der Studie GLOW	106
Abbildung 3: Schema der Studie FAST	114
Abbildung 4: Schema der Studie SPOTLIGHT	126
Abbildung 5: <i>Forest-Plot</i> der Metaanalyse zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)	147
Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve zum Gesamtüberleben – (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) Studie GLOW (ITT-Population).....	147
Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve zum Gesamtüberleben – (finaler Datenschnitt vom 31.01.2019) Studie FAST (mITT-Population).....	148
Abbildung 8: <i>Forest-Plot</i> der Metaanalyse zum Endpunkt „Progressionsfreies Überleben bewertet durch IRC“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST).....	155
Abbildung 9: <i>Forest-Plot</i> der Metaanalyse zum Endpunkt „Progressionsfreies Überleben bewertet durch INV“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)	155
Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve zum IRC-bewerteten PFS (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW (ITT-Population).....	156
Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurve zum IRC-bewerteten PFS – (finaler Datenschnitt vom 31.01.2019) – Studie FAST (mITT-Population).....	156
Abbildung 12: <i>Forest-Plot</i> der Metaanalyse zum Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Fatigue (Zeit bis zur ersten Verschlechterung \geq 10 Punkte)“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST).....	166
Abbildung 13: <i>Forest-Plot</i> der Metaanalyse zum Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen (Zeit bis zur ersten Verschlechterung \geq 10 Punkte)“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)	167
Abbildung 14: <i>Forest-Plot</i> der Metaanalyse zum Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Schmerz (Zeit bis zur ersten Verschlechterung \geq 10 Punkte)“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST).....	167
Abbildung 15: <i>Forest-Plot</i> der Metaanalyse zum Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe (Zeit bis zur ersten Verschlechterung \geq 10 Punkte)“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST).....	168
Abbildung 16: <i>Forest-Plot</i> der Metaanalyse zum Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit (Zeit bis zur ersten Verschlechterung \geq 10 Punkte)“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)	168
Abbildung 17: <i>Forest-Plot</i> der Metaanalyse zum Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust (Zeit bis zur ersten Verschlechterung \geq 10 Punkte)“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)	169

Abbildung 18: <i>Forest-Plot</i> der Metaanalyse zum Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Obstipation (Zeit bis zur ersten Verschlechterung \geq 10 Punkte)“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST).....	169
Abbildung 19: <i>Forest-Plot</i> der Metaanalyse zum Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Diarrhö (Zeit bis zur ersten Verschlechterung \geq 10 Punkte)“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST).....	170
Abbildung 20: <i>Forest-Plot</i> der Metaanalyse zum Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten (Zeit bis zur ersten Verschlechterung \geq 10 Punkte)“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)	170
Abbildung 21: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen (Zeit bis zur ersten Verschlechterung \geq 10 Punkte)“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW (ITT-Population).....	171
Abbildung 22: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW (ITT-Population)	172
Abbildung 23: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Diarrhö (Zeit bis zur ersten Verschlechterung \geq 10 Punkte)“ (finaler Datenschnitt vom 31.01.2019) – Studie FAST (mITT-Population).....	173
Abbildung 24: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Diarrhö“ (finaler Datenschnitt vom 31.01.2019) – Studie FAST (mITT-Population) 174	
Abbildung 25: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „EORTC QLQ-OG25 – Reflux (Zeit bis zur ersten Verschlechterung \geq 10 Punkte)“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW (ITT-Population).....	182
Abbildung 26: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „EORTC QLQ-OG25 – Trockener Mund (Zeit bis zur ersten Verschlechterung \geq 10 Punkte)“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW (ITT-Population).....	182
Abbildung 27: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-OG25 – Reflux“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW (ITT-Population)	183
Abbildung 28: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-OG25 – Trockener Mund“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW (ITT-Population)	183
Abbildung 29: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „EORTC QLQ-STO22 – Trockener Mund (Zeit bis zur ersten Verschlechterung \geq 10 Punkte)“ (finaler Datenschnitt vom 31.01.2019) – Studie FAST (mITT-Population).....	193
Abbildung 30: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-STO22 – Trockener Mund“ (finaler Datenschnitt vom 31.01.2019) – Studie FAST (mITT-Population)	194
Abbildung 31: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW (ITT-Population).....	204
Abbildung 32: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ (finaler Datenschnitt vom 08.09.2023) – Studie SPOTLIGHT (ITT-Population).....	206

Abbildung 33: <i>Forest-Plot</i> der Metaanalyse zum Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus (Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)	212
Abbildung 34: <i>Forest-Plot</i> der Metaanalyse zum Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Körperliche Funktion (Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)	213
Abbildung 35: <i>Forest-Plot</i> der Metaanalyse zum Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion (Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)	213
Abbildung 36: <i>Forest-Plot</i> der Metaanalyse zum Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion (Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)	214
Abbildung 37: <i>Forest-Plot</i> der Metaanalyse zum Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion (Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)	214
Abbildung 38: <i>Forest-Plot</i> der Metaanalyse zum Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion (Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST).....	215
Abbildung 39: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW (ITT-Population)	216
Abbildung 40: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus (Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (finaler Datenschnitt vom 31.01.2019) – Studie FAST (mITT-Population).....	217
Abbildung 41: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus (finaler Datenschnitt vom 31.01.2019) – Studie FAST (mITT-Population)	218
Abbildung 42: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus“ (finaler Datenschnitt vom 08.09.2023) – Studie SPOTLIGHT (ITT-Population).....	220
Abbildung 43: <i>Forest-Plot</i> der Metaanalyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (Gesamt)“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)	225
Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (Gesamt)“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW (SAF-Population).....	229
Abbildung 45: <i>Forest-Plot</i> der Metaanalyse zum Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)	239
Abbildung 46: <i>Forest-Plot</i> der Metaanalyse zum Endpunkt „Schwere UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Neutropenie (PT)“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST).....	240
Abbildung 47: <i>Forest-Plot</i> der Metaanalyse zum Endpunkt „Schwere UE -Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) – Übelkeit (PT)“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST).....	241

Abbildung 48: <i>Forest-Plot</i> der Metaanalyse zum Endpunkt „Schwere UE -Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) – Erbrechen (PT)“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST).....	241
Abbildung 49: <i>Forest-Plot</i> der Metaanalyse zum Endpunkt „Schwere UE - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) – Verminderter Appetit (PT)“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST).....	242
Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Neutropenie (PT)“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW (SAF-Population)	244
Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse – Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) – Übelkeit (PT)“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW (SAF-Population)	245
Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse – Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) – Erbrechen (PT)“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW (SAF-Population)	245
Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse – Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC) – Verminderter Appetit (PT)“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW (SAF-Population)	246
Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) – Aszites (PT)“ (finaler Datenschnitt vom 31.01.2019) – Studie FAST (mSAF-Population).....	248
Abbildung 55: <i>Forest-Plot</i> der Metaanalyse zum Endpunkt „Schwerwiegende UE (SUE)“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST).....	256
Abbildung 56: <i>Forest-Plot</i> der Metaanalyse zum Endpunkt „Schwerwiegende UE - Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)	257
Abbildung 57: <i>Forest-Plot</i> der Metaanalyse zum Endpunkt „Schwerwiegende UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)	257
Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW (SAF-Population)	259
Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) – Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC) – Verminderter Appetit (PT)“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW (SAF-Population)	260
Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW (SAF-Population)	260
Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	

(SOC) – Lungenembolie (PT)“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW (SAF-Population)	261
Abbildung 62: <i>Forest-Plot</i> der Metaanalyse zum Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)	268
Abbildung 63: <i>Forest-Plot</i> der Metaanalyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Übelkeit (Gesamt)“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST).....	289
Abbildung 64: <i>Forest-Plot</i> der Metaanalyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Erbrechen (Gesamt)“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST).....	289
Abbildung 65: <i>Forest-Plot</i> der Metaanalyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Überempfindlichkeitsreaktionen (gesamt)“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)	290
Abbildung 66: <i>Forest-Plot</i> der Metaanalyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infusionsbedingte Reaktionen (gesamt)“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)	290
Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Übelkeit – Gesamt“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW (SAF-Population).....	292
Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Erbrechen – Gesamt“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW (SAF-Population).....	292
Abbildung 69: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infusionsbedingte Reaktionen – Gesamt“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW (SAF-Population).....	293
Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Erbrechen – Gesamt“ (finaler Datenschnitt vom 31.01.2019) – Studie FAST (mSAF-Population).....	294
Abbildung 71: Inzidenz des Auftretens von Erbrechen nach Zeitintervall je Zyklus ab Randomisierung (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW (SAF-Population)	300
Abbildung 72: Inzidenz des Auftretens von Übelkeit nach Zeitintervall je Zyklus ab Randomisierung (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW (SAF-Population)	300
Abbildung 73: Wiederauftreten von Erbrechen in der Studie GLOW.....	301
Abbildung 74: Wiederauftreten von Übelkeit in der Studie GLOW	301
Abbildung 75: <i>Forest-Plot</i> der Metaanalyse für die Subgruppenanalyse zum Gesamtüberleben – Altersgruppe 1 (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST) ..	321
Abbildung 76: <i>Forest-Plot</i> der Metaanalyse für die Subgruppenanalyse zum IRC-bewerteten PFS – Altersgruppe 1 (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST).....	323

Abbildung 77: <i>Forest-Plot</i> der Metaanalyse für die Subgruppenanalyse zur Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust – Region (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST).....	326
Abbildung 78: <i>Forest-Plot</i> der Metaanalyse für die Subgruppenanalyse zur Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Obstipation – Region (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST).....	327
Abbildung 79: <i>Forest-Plot</i> der Metaanalyse für die Subgruppenanalyse zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion – Altersgruppe 1 (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST).....	333
Abbildung 80: <i>Forest-Plot</i> der Metaanalyse für die Subgruppenanalyse zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion – Altersgruppe 1 (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST).....	334
Abbildung 81: <i>Forest-Plot</i> der Metaanalyse für die Subgruppenanalyse zu den unerwünschten Ereignissen (Gesamt) – Region (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST).....	336
Abbildung 82: <i>Forest-Plot</i> der Metaanalyse für die Subgruppenanalyse zu den unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) – Erbrechen (PT) – Region (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST) ...	338
Abbildung 83: <i>Forest-Plot</i> der Metaanalyse für die Subgruppenanalyse zu den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (Gesamt) – Erbrechen – Region (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST).....	342
Abbildung 84: <i>Forest-Plot</i> der Metaanalyse für die Subgruppenanalyse zu den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (Gesamt) – Infusionsbedingte Reaktion – Anzahl der Organe mit Metastasen (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST).....	343
Abbildung 85: <i>Forest-Plot</i> der Metaanalyse für die Subgruppenanalyse zu den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (Nicht schwer) – Erbrechen – Region (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)	343
Abbildung 86: <i>Forest-Plot</i> der Metaanalyse für die Subgruppenanalyse zu den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (Nicht schwer) – Infusionsbedingte Reaktionen – Anzahl der Organe mit Metastasen (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST).....	344
Abbildung 87: Flussdiagramm des Patientenflusses in der Studie GLOW (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024)	459
Abbildung 88: Flussdiagramm des Patientenflusses in der Studie FAST (finaler Datenschnitt vom 31.01.2019; für die Nutzenbewertung relevante Arme, mITT bzw. mSAF-Population)	495
Abbildung 89: Flussdiagramm des Patientenflusses in der Studie SPOTLIGHT (finaler Datenschnitt vom 08.09.2023)	560

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
5-HT3	5-Hydroxytryptamin3
AWG	Anwendungsgebiet
C1D1	Zyklus 1/Tag 1
CAPOX	Capecitabin + Oxaliplatin
CENTRAL	<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
CLDN	Claudin
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CPS	<i>Combined Positive Score</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DCR	Krankheitskontrollrate (<i>Disease control rate</i>)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DOR	Dauer des Ansprechens (<i>Duration of response</i>)
DSMB	<i>Data Safety Monitoring Board</i>
ECOG-PS	<i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>
EG	Europäische Gemeinschaft
EK	Europäische Kommission
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC QLQ-C30	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i> (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 Items)
EORTC QLQ-OG25	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Oesophago-Gastric Module 25</i>
EORTC QLQ-STO22	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Stomach 22</i>
EOX	Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin
EQ-5D VAS	<i>European Quality of Life Five-Domain Visual Analogue Scale</i>
EQ-5D-5L	<i>European Quality of Life Five-Domain Scale-Five-Level Scale</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
EU-CTR	<i>EU Clinical Trials Register</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

Abkürzung	Bedeutung
GC	Magenkarzinom (<i>Gastric cancer</i>)
GEJ	Gastroösophagealer Übergang (<i>gastro-esophageal junction</i>)
HER2	Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>)
HNPCC	Hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polyposis
HR	<i>Hazard Ratio</i>
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal</i>
IQR	Interquartilsabstand (<i>Interquartile Range</i>)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee
IRT	<i>Interactive Response Technology</i>
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
KI	Konfidenzintervall
KM-Kurve	Kaplan-Meier-Kurve
KOF	Körperoberfläche
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
mFOLFOX6	Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure (modifiziertes FOLFOX-6-Schema)
MID	<i>Minimal Important Difference</i>
mITT	<i>Modified ITT</i>
MMRM	<i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i>
mSAF	<i>Modified SAF</i>
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NK-1	Neurokinin-1
NRS	Numerische Bewertungsskala
ODD	<i>Orphan Drug Designation</i>
ORR	Gesamtansprechrte (<i>Objective response rate</i>)
OS	Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>)
PD-L1	<i>Programmed Cell Death Ligand-1</i>
PFS	Progressionsfreies Überleben (<i>Progression-free survival</i>)
PRO	<i>Patient Reported Outcomes</i>

Abkürzung	Bedeutung
PT	<i>Preferred Terms</i> nach MedDRA
Q	Quartal
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RKI	Robert Koch-Institut
SAF	<i>Safety-Analysis-Set</i>
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes UE
TEAE	Behandlungsbedingtes UE (<i>Treatment Emergent Adverse Event</i>)
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
TTP	Zeit bis zur Krankheitsprogression (<i>Time to confirmed deterioration</i>)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UEBI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
VAS	Visuelle Analogskala (<i>Visual Analogue Scale</i>)
WHO	<i>World Health Organization</i>
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Zolbetuximab (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 (*gastro-oesophageal junction*, GEJ) angezeigt, deren Tumore Claudin (CLDN) 18.2 positiv sind (siehe Abschnitt 4.2).

Zolbetuximab wurde seitens der Europäischen Kommission (EK) am 19.09.2024 zugelassen und mit Bestätigung der Orphan Drug Designation (ODD) als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens eingestuft. Als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gilt der medizinische Zusatznutzen von Zolbetuximab nach § 35a Abs. 1 Satz 3 SGB V durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht vorgelegt werden.

Zur Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Zolbetuximab wird primär die Metaanalyse der randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) GLOW und FAST herangezogen, in denen die Wirksamkeit und Sicherheit von Zolbetuximab in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-haltigen Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-haltigen Chemotherapie (GLOW: Placebo + CAPOX (Capecitabin + Oxaliplatin); FAST: EOX (Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin)) im Rahmen einer Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit CLDN18.2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, untersucht wurde. Maßgeblich ist jeweils der finale Datenschnitt (GLOW: 12.01.2024; FAST: 31.01.2019).

Im Anwendungsgebiet (AWG) liegt außerdem die randomisierte, kontrollierte Studie SPOTLIGHT vor, in der Zolbetuximab in Kombination mit mFOLFOX6 (Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure) gegenüber Placebo + mFOLFOX6 verglichen wurde. Aufgrund der fehlenden Zulassung wurde das Chemotherapie-Regime mFOLFOX6 im kürzlich abgeschlossenen Verfahren zu Pembrolizumab (2024-01-01-D-1024) nicht als Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) berücksichtigt und wird demzufolge im vorliegenden Dossier nicht für die Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen. Die Ergebnisse zur Studie SPOTLIGHT werden aufgrund der Relevanz von mFOLFOX6 in der Versorgung ergänzend im Ergebnisteil (Abschnitt 4.3.1.3) beschrieben.

Datenquellen

Zur Identifizierung möglicher relevanter Studien und Publikationen zur Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens von Zolbetuximab wurde eine umfassende systematische Suche den Vorgaben entsprechend in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken sowie in bibliografischen Datenbanken durchgeführt. Die Selektion der relevanten Studien sowie Ergebnisberichte wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander anhand der definierten Kriterien in Abschnitt 4.2.2 vorgenommen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein-/Ausschlusskriterien zur Auswahl relevanter Studien für den direkten Vergleich sind in Abschnitt 4.2.2 dargestellt.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Als relevante Evidenz für die Nutzenbewertung liegen die RCT GLOW und FAST im Anwendungsgebiet vor. Die Studie SPOTLIGHT wird als ergänzende Evidenz dargestellt.

Die Charakteristika der Studien GLOW, FAST und SPOTLIGHT wurden anhand der Items 2b bis 14b des *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT)-Statements dargestellt (siehe Anhang 4-E) und das Verzerrungspotenzial der Studien auf Studienebene als auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte jeweils anhand der Vorgaben des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) basierend auf dem Methodenpapier 7.0 und der Verfahrensordnung des G-BA untersucht (siehe Anhang 4-E).

Die Studie GLOW ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte doppelblinde Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit von Zolbetuximab in Kombination mit CAPOX im Vergleich zu Placebo in Kombination mit CAPOX als Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem *Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2-* (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*, HER2) negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN18.2-positiv sind, untersucht. Für die Studie GLOW liegen drei Datenschnitte vor: primärer Datenschnitt (finale Analyse zum Progressionsfreien Überleben (PFS) und Interimsanalyse zum Gesamtüberleben (OS)) vom 07.10.22, explorativer Datenschnitt vom 29.06.2023 und finaler Datenschnitt vom 12.01.2024 (finale OS-Analyse).

Die Studie FAST ist eine abgeschlossene, randomisierte, multizentrische, offen durchgeführte Phase-II-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von zwei Zolbetuximab-Dosierungen in Kombination mit EOX als Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patienten mit CLDN18.2-positivem fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens, des Ösophagus allein untersuchte. Für das Nutzenbewertungsdossier wird nur der Arm mit der zugelassenen Dosierung von Zolbetuximab (800/600 mg/m²) im Vergleich zu EOX berücksichtigt. Da Patienten mit Ösophaguskarzinom und HER2-positiven Tumoren nicht vom zugelassenen Anwendungsgebiet von Zolbetuximab umfasst sind, jedoch mit niedriger Anzahl in der Studie FAST eingeschlossen waren, wurden diese Patienten aus den Analysen ausgeschlossen. Weiterhin wurde die Analysepopulation auf jene Patienten eingegrenzt deren CLDN18.2 Testergebnis dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprach. Für die Studie FAST liegen zwei Datenschnitte vor: die explorative Interimsanalyse vom 15. Januar 2015 und der finale Datenschnitt vom 31. Januar 2019 (finale OS-Analyse). Für mehr Details zum jeweiligen Studiendesign siehe auch Tabelle 4-10.

Die in den beiden Studien GLOW und FAST eingesetzten Chemotherapieregime CAPOX und EOX sind in Deutschland zugelassen und medizinisch inhaltlich vergleichbar. Aufgrund der vergleichbaren Studiendesigns, Gabe der Studienmedikation, und Prüfpläne, sowie der

Homogenität, der im Rahmen dieses Dossiers dargestellten Populationen wurde eine gemeinsame Effektschätzung im Sinne einer metaanalytischen Zusammenfassung der Studien als methodisch sinnvoll bewertet und durchgeführt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt primär anhand der Metaanalyse der Studien GLOW und FAST auf Basis der jeweiligen finalen Datenschnitte.

In der Gesamtschau kann die in diesem Dossier dargestellte Patientenpopulation hinsichtlich demographischer und krankheitsspezifischer Charakteristika als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext angesehen werden (Abschnitt 4.3.1.2.1). Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Mortalität

Gesamtüberleben

Gegenüber der Kombinationschemotherapie konnte durch Zolbetuximab das Sterberisiko statistisch signifikant um 30 % reduziert werden (HR: 0,699 (95 %-KI [0,582; 0,839]), $p = 0,0001$). Das kombinierte mediane OS aus GLOW und FAST betrug 14,4 versus 11,1 Monate, was einem Unterschied im medianen Überleben von 3,3 Monaten zugunsten von Zolbetuximab entspricht. Auch bei den Überlebensraten zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil. Zu Monat 24 waren diese im Interventionsarm bereits 80 % höher und ab Monat 36 mehr als doppelt so hoch als im Kontrollarm. Die genannten Effekte sind in den Einzelstudien konsistent statistisch signifikant zugunsten der Therapie mit Zolbetuximab. Die ergänzend dargestellte Studie SPOTLIGHT bestätigt den statistisch signifikanten und klinisch hochrelevanten Vorteil von Zolbetuximab.

Fazit zur Mortalität:

Das Magenkarzinom hat eine schlechte Überlebensprognose und die Patienten im AWG befinden sich in einer palliativen Therapiesituation. Aufgrund der Verlängerung der Überlebensdauer gegenüber CAPOX oder EOX liegt eine bisher nicht erreichte klinisch hochrelevante große Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch Zolbetuximab vor. Daraus ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Morbidität

PFS – bewertet durch das Independent Review Committee (IRC)

Das Risiko einer Progression oder des Todes konnte unter Zolbetuximab statistisch signifikant um 37 % reduziert werden (HR: 0,629 (95 %-KI [0,513; 0,772]); $p < 0,0001$). Die Effekte sind konsistent in den Einzelstudien.

Symptomatik anhand von patientenberichteten Fragebögen

In der Metaanalyse / den Einzelstudien zeigten sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik ≥ 10 Punkte folgende statistisch signifikante Vor- bzw. Nachteile von Zolbetuximab + Kombinationschemotherapie gegenüber der Kombinationschemotherapie:

In Bezug auf die Symptomatik ergab sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung ein statisch signifikanter Vorteil zugunsten von Zolbetuximab für die Symptomskala Diarrhö (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* [EORTC QLQ-C30]; HR: 0,707 (95 %-KI [0,550; 0,910]), $p = 0,0071$).

Der Nachteil in der Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ (EORTC QLQ-C30; HR: 1,465 (95 %-KI [1,182; 1,817]), $p = 0,0005$) wird im Rahmen der Sicherheit berücksichtigt, da Übelkeit und Erbrechen auch als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (UEBI) definiert wurden. Insgesamt zeigte sich ein Erhalt der Symptomatik und des allgemeinen Gesundheitszustandes unter Zolbetuximab.

In der Gesamtschau ergibt sich hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik bzw. des allgemeinen Gesundheitszustands weder ein Vorteil noch ein Nachteil unter Zolbetuximab.

Fazit zur Morbidität:

Eines der Haupttherapieziele bei einer unheilbaren Erkrankung wie dem fortgeschrittenen Magenkarzinom ist das Hinauszögern eines weiteren Fortschreitens der Erkrankung und der damit assoziierten patientenrelevanten Folgen. Patienten unter Zolbetuximab profitieren von einem deutlich verringerten Risiko, eine Krankheitsprogression zu erleiden. Einzelne Effekte in Symptomskalen (Diarrhö, Trockener Mund) unterstreichen den positiven Therapieeffekt von Zolbetuximab. Relevante Nachteile in Symptomskalen spiegeln das Nebenwirkungsprofil sowohl von Zolbetuximab als auch der Chemotherapien wider und werden unter der Sicherheit eingeordnet.

Fragebögen zum Gesundheitszustand zeigten keine relevanten Unterschiede. Es ist hervorzuheben, dass ein Erhalt des Gesundheitszustands bei gleichzeitiger Verlängerung des Gesamtüberlebens und der progressionsfreien Zeit durch Zolbetuximab in der vorliegenden Therapiesituation besonders relevant ist.

Für die Nutzendimension Morbidität lässt sich insgesamt **ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableiten.**

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30, lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen in der Metaanalyse vor. Für Zolbetuximab ergab sich in der Studie FAST beim globalen Gesundheitsstatus ein Vorteil, ansonsten ergaben sich keine weiteren Unterschiede. Basierend auf den graphischen Darstellungen des Verlaufs bleibt der globale Gesundheitsstatus über die Zeit erhalten.

Fazit zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität:

In der palliativen Behandlungssituation des fortgeschrittenen Magenkarzinoms ist der möglichst lange Erhalt der Lebensqualität ein wichtiges Therapieziel. Für den Gesamtscore des EORTC-C30-Fragebogens zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Insgesamt konnte die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter Zolbetuximab aufrechterhalten werden. Das vermehrte Auftreten

bekannter Nebenwirkungen im AWG, insbesondere Übelkeit und Erbrechen, führte demnach nicht zu einem signifikanten Unterschied in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Für die Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich **kein Zusatznutzen**.

Sicherheit

Für unerwünschte Ereignisse (UE) mit *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) Grad ≥ 3 (HR: 1,221 (95 %-KI [1,009; 1,478]), $p = 0,0404$) lagen statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Zolbetuximab vor. Zusatzanalysen zeigten, dass der beobachtete Effekt durch das frühe Auftreten der UE Übelkeit und Erbrechen bedingt war und alle weiteren schweren UE zwischen dem Interventions- und Vergleichsarm ausgeglichen waren (Schwere UE ohne Übelkeit und Erbrechen, HR 1,061 (95 %-KI [0,872; 1,290]), $p = 0,5545$; Schwere UE ohne Übelkeit und Erbrechen an Tag 1 der Behandlung, 1,145 ([0,943, 1,391]), $p = 0,1707$). Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) sowie für Abbrüche aufgrund von UE wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt. Es zeigten sich lediglich vereinzelte Unterschiede bei den schweren und schwerwiegenden UE nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) sowie den UEBI. Letztere waren überwiegend von nicht schwerer Ausprägung und manifestierten sich in erwartbaren, temporären und handhabbaren Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen, welche von kurzer Dauer waren.

Fazit zur Sicherheit:

Die Mehrheit der aufgetretenen Nebenwirkungen spiegelt das bereits bekannte Nebenwirkungsprofil der eingesetzten Chemotherapien wider. Durch die zusätzliche Gabe von Zolbetuximab kommt es zum Teil zu erhöhten Raten dieser Nebenwirkungen, jedoch wird die Komplexität des Nebenwirkungsprofils durch die Kombination nicht zusätzlich gesteigert. Die beobachteten Nebenwirkungen sind aufgrund der zielgerichteten Wirkung von Zolbetuximab hauptsächlich im gastrointestinalen Bereich lokalisiert und die beobachteten Ergebnisse der Gesamt UE, insbesondere der schweren UE, sind den Ereignissen Übelkeit und Erbrechen zu attribuieren. Übelkeit war mit einer medianen Dauer von drei Tagen ein temporäres UE. Episoden von Erbrechen lösten sich im Median innerhalb des gleichen Tages wieder auf. Darüber hinaus traten diese UE vor allem im ersten Behandlungszyklus auf, in folgenden Zyklen nahm die Inzidenz ab. Übelkeit und Erbrechen sind im AWG bekannte und handhabbare Nebenwirkungen, die sich mit antiemetischer Prophylaxe mildern oder verhindern lassen.

Unter Abwägung der beobachteten Effekte, insbesondere unter Berücksichtigung der fehlenden Unterschiede hinsichtlich der Gesamtraten an SUE und Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE, sowie der Tatsache, dass Zolbetuximab zusätzlich gegeben wird, ergibt sich insgesamt **kein Zusatznutzen** in der Nutzenkategorie Sicherheit.

Subgruppenebene

Auf Basis der umfangreichen Subgruppenanalysen kann insgesamt nicht von einer relevanten Effektmodifikation durch die untersuchten Ausprägungen ausgegangen werden. Eine getrennte Betrachtung einzelner Subgruppen ist demnach nicht sachgerecht.

Die Tabelle 4-1 gibt einen Überblick über die Ableitung des Zusatznutzens.

Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens patientenrelevanter Endpunkte

Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie		(Placebo +) Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie	Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median ^a Monate	n/N (%)	Median ^a Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^{c,d}	
Mortalität						
Gesamtüberleben						
Metaanalyse	225/310 (72,6)	14,4 ^e	261/311 (83,9)	11,1 ^e	0,699 [0,582; 0,839] p = 0,0001 Überlebensraten (Monate) ^e 12M: 58 % vs. 47 % 24M: 30 % vs. 17 % 36M: 18 % vs. 8 % 48M: 14 % vs. 7 %	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
<i>GLOW</i>	180/254 (70,9)	14,3	207/253 (81,8)	12,2	0,763 [0,622; 0,936] p = 0,0094	
<i>FAST</i>	45/56 (80,4)	16,5	54/58 (93,1)	8,9	0,493 [0,328; 0,742] p = 0,0006	
Morbidität						
Progressionsfreies Überleben (IRC)						
Metaanalyse	184/310 (59,4)	n. b. ^f	226/311 (72,7)	n. b. ^f	0,629 [0,513; 0,772] p < 0,0001	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<i>GLOW</i>	153/254 (60,2)	8,2	182/253 (71,9)	6,8	0,689 [0,552; 0,860] p = 0,0009	
<i>FAST</i>	31/56 (55,4)	9,0	44/58 (75,9)	5,7	0,387 [0,231; 0,646] p = 0,0002	
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30						
Übelkeit und Erbrechen (Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte)^g						
Metaanalyse	189/310 (61,0)	n. b. ^f	170/311 (54,7)	n. b. ^f	1,465 [1,182; 1,817] p = 0,0005	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<i>GLOW</i>	164/254 (64,6)	1,7	144/253 (56,9)	3,9	1,575 [1,248; 1,986] p = 0,0001	
<i>FAST</i>	25/56 (44,6)	5,7	26/58 (44,8)	5,7	0,947 [0,535; 1,676] p = 0,8583	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie		(Placebo +) Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie	Ausmaß des Zusatznutzens	
	n/N (%)	Median ^a Monate	n/N (%)	Median ^a Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^{c,d}		
Diarrhö (Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte)^g							
Metaanalyse	112/310 (36,1)	n. b. ^f	143/311 (46,0)	n. b. ^f	0,707 [0,550; 0,910] p = 0,0071		
<i>GLOW</i>	98/254 (38,6)	9,1	123/253 (48,6)	5,0	0,765 [0,584; 1,001] p = 0,0519		
<i>FAST</i>	14/56 (25,0)	26,1	20/58 (34,5)	6,2	0,408 [0,200; 0,834] p = 0,0115		
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25							
Reflux (Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte)^g							
<i>GLOW</i>	124/254 (48,8)	4,4	110/253 (43,5)	6,3	1,332 [1,023; 1,734] p = 0,0331		
Trockener Mund (Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte)^g							
<i>GLOW</i>	103/254 (40,6)	8,1	129/253 (51,0)	4,2	0,695 [0,534; 0,906] p = 0,0067		
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-STO22							
Trockener Mund (Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte)^g							
<i>FAST</i>	18/56 (32,1)	8,8	22/58 (37,9)	3,1	0,519 [0,272; 0,988] p = 0,0458		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30						Zusatznutzen nicht belegt	
Sicherheit							
UE Gesamt (ergänzend)							
Metaanalyse	306/309 (99,0)	n. b. ^f	301/306 (98,4)	n. b. ^f	2,063 [1,739; 2,448] p < 0,0001	Zusatznutzen nicht belegt	
<i>GLOW</i>	251/254 (98,8)	0,0	244/249 (98,0)	0,1	2,242 [1,856; 2,709] p < 0,0001		
<i>FAST</i>	55/55 (100,0)	0,0	57/57 (100,0)	0,0	1,420 [0,951; 2,120] p = 0,1226		
Schwere UE							
Metaanalyse	227/309 (73,5)	n. b. ^f	209/306 (68,3)	n. b. ^f	1,221 [1,009; 1,478] p = 0,0404		
<i>GLOW</i>	186/254 (73,2)	2,6	175/249 (70,3)	3,6	1,229 [0,997; 1,515] p = 0,0575		
<i>FAST</i>	41/55 (74,5)	2,9	34/57 (59,6)	3,4	1,182 [0,741; 1,884] p = 0,4835		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie		(Placebo +) Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie	Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median ^a Monate	n/N (%)	Median ^a Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^{c,d}	
Ergänzende Analyse 1: Schwere UE ohne Übelkeit und Erbrechen						
Metaanalyse	210/309 (68,0)	n. b. ^f	205/306 (67,0)	n. b. ^f	1,061 [0,872; 1,290] p = 0,5545	
Ergänzende Analyse 2: Schwere UE ohne Übelkeit und Erbrechen an Tag 1 der Behandlung						
Metaanalyse	217/309 (70,2)	n. b. ^f	205/306 (67,0)	n. b. ^f	1,145 [0,943; 1,391] p = 0,1707	
SUE						
Metaanalyse	139/309 (45,0)	n. b. ^f	140/306 (45,8)	n. b. ^f	0,998 [0,787; 1,266] p = 0,9890	
<i>GLOW</i>	123/254 (48,4)	8,6	126/249 (50,6)	8,0	0,972 [0,756; 1,251] p = 0,8199	
<i>FAST</i>	16/55 (29,1)	n. e.	14/57 (24,6)	n. e.	1,241 [0,605; 2,546] p = 0,5524	
Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE						
Metaanalyse	92/309 (29,8)	n. b. ^f	75/306 (24,5)	n. b. ^f	1,243 [0,914; 1,692] p = 0,1658	
<i>GLOW</i>	81/254 (31,9)	n. e.	64/249 (25,7)	n. e.	1,291 [0,928; 1,796] p = 0,1285	
<i>FAST</i>	11/55 (20,0)	n. e.	11/57 (19,3)	n. e.	0,965 [0,409; 2,274] p = 0,9320	
<p>GLOW: Zolbetuximab + CAPOX versus Placebo + CAPOX. Finaler Datenschnitt: 12.01.2024</p> <p>FAST: Zolbetuximab + EOX versus EOX. Finaler Datenschnitt: 31.01.2019</p> <p>Metaanalyse basierend auf inverser Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte und Varianzen.</p> <p>a: Mediane basierend auf der Brookmeyer-Crowley Methode</p> <p>b: GLOW: HR und 95% KI basierend auf stratifiziertem (Region [Asien vs. nicht-Asien], Anzahl der Organe mit Metastasen [0-2 vs. ≥ 3] und vorherige Gastrektomie [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell. FAST: HR und 95% KI basierend auf stratifiziertem (Messbarkeit der Erkrankung gemäß RECIST v1.1 zu <i>Baseline</i> [messbar vs. nicht messbar]) Cox-Regressionsmodell.</p> <p>c: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test.</p> <p>d: Angaben zur Heterogenität für Endpunkte, für die eine metanalytische Zusammenfassung durchgeführt werden konnte, befinden sich im Modul 4A (Abschnitt 4.3.1.3).</p> <p>e: Median ergänzend berechnet auf Basis einer gepoolten Analyse. Überlebensraten basierend auf Kaplan-Meier. Konfidenzintervalle basierend auf log-log Transformation nach Kalbfleisch-Prentice.</p> <p>f: Median aufgrund aggregierter Metaanalyse für diesen Endpunkt nicht berechnet.</p> <p>g: Zunahme des Scores um mindestens die MID ist gleichbedeutend mit einer Verschlechterung der Symptomatik.</p> <p>Abkürzungen: CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; EORTC QLQ-C30: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i> (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 Items); EORTC QLQ-OG25: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Oesophago-Gastric Module 25</i>; EORTC QLQ-STO22: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Stomach 22</i>; EOX: Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin; HR: <i>Hazard Ratio</i>; IRC: <i>Independent Review Committee</i>; KI: Konfidenzintervall; MID: <i>Minimal Important Difference</i>; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. b.: Nicht berechenbar; n. e.: Nicht erreicht; RECIST: <i>Response Criteria in Solid Tumors</i>; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.</p>						

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Patienten im Anwendungsgebiet haben eine schlechte Prognose und einen hohen Bedarf an innovativen therapeutischen Optionen. Für Patienten mit HER2-negativen Tumoren stehen nur bei PD-L1 exprimierenden Tumoren die Immuntherapien Nivolumab (*Combined Positive Score* (CPS) ≥ 5) sowie Pembrolizumab (CPS ≥ 1) zur Verfügung. Diese limitierten Optionen stehen im Kontrast zur seit 2010 verfügbaren zielgerichteten Therapie mit Trastuzumab für HER2-positivem Magenkarzinom Patienten.

Erstmalig wurde mit CLDN18.2 ein Biomarker identifiziert, durch den für Patienten mit einem HER2-negativen Magenkarzinom ein/e deutliche/r Therapiefortschritt bzw. Innovation ermöglicht werden kann, da bei Nachweis von CLDN18.2 der Einsatz von Zolbetuximab möglich ist, das gezielt gegen CLDN18.2 entwickelt worden ist.

Zolbetuximab stellt somit die erste hochspezifische auf Magenkarzinom-Zellen abzielende Biomarker-basierte Therapie für Patienten mit HER2-negativem, CLDN18.2-positivem Adenokarzinom des Magens dar.

Basierend auf der insgesamt hohen Aussagekraft der Nachweise der Einzelstudien wird für die Metaanalyse der Zusatznutzen mit der Aussagesicherheit „Beleg“ abgeleitet. Lediglich für die Endpunkte zum EORTC QLQ-C30 kann ein „Hinweis“ auf ein Zusatznutzen abgeleitet werden.

Durch die zielgerichtete Behandlung mit Zolbetuximab wird erstmalig der hohe medizinische Bedarf nach einer auf Magenkarzinom-Zellen abzielenden Biomarker-basierten Therapie für Patienten mit HER2-negativem und CLDN18.2-positivem Adenokarzinom des Magens und des GEJ adressiert.

Zolbetuximab zeigt folgende statistisch signifikante, klinisch hochrelevante und patientenrelevante Vorteile:

- Eine erhebliche Reduktion des Sterberisikos um 30 % und mehr als eine Verdopplung der 36- bzw. 48-Monats-Überlebensraten in der therapeutisch schwierigen palliativen Therapiesituation des fortgeschrittenen Magenkarzinoms. Dadurch liegt eine große Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor.
- Eine statistisch signifikante deutliche Reduktion des Risikos der Progression oder des Todes um 37 %. Unter Zolbetuximab bleiben ferner Krankheitssymptome kontrolliert und der Gesundheitszustand erhalten.
- Eine Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Kombination mit einem handhabbaren Nebenwirkungsprofil, womit ein maßgebliches Therapieziel in dieser schwierigen Indikation erreicht wird. Die auftretenden unerwünschten Ereignisse sind im AWG bereits bekannt und therapeutisch managebar, und waren im Studienverlauf überwiegend temporär.

Fazit: Zolbetuximab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-haltiger Chemotherapie leistet einen therapeutisch bedeutsamen Beitrag zur Behandlung von fortgeschrittenen Adenokarzinomen des Magens oder des GEJ, da für das Patientenkollektiv mit HER2-negativen sowie CLDN18.2-positiven Tumoren eine auf Magenkarzinom-Zellen abzielende, Biomarker-basierte effektive Therapie erstmalig zur Verfügung steht. Die Therapie mit Zolbetuximab ist daher bereits in den Leitlinien abgebildet. In der Gesamtschau lässt sich eine nachhaltige und deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch Zolbetuximab feststellen. Die erzielten klinisch hochrelevanten Ergebnisse zum Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben überwiegen in dieser besonderen Therapiesituation den temporär erhöht auftretenden Raten an UE deutlich, weshalb insgesamt ein **Beleg auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** vorliegt.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Fragestellung des vorliegenden Dossiers betrifft die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Zolbetuximab, ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, welches 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 GEJ, deren Tumore CLDN18.2 positiv sind (siehe Abschnitt 4.2), zugelassen ist (1).

Patientenpopulation

Das zugrundeliegende Anwendungsgebiet umfasst die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN18.2 positiv sind.

Intervention

Zolbetuximab wird gemäß Fachinformation als intravenöse Infusion über mindestens zwei Stunden am Tag 1, mittels zweiwöchiger oder dreiwöchiger Gabe verabreicht, bis eine

Krankheitsprogression oder inakzeptable Toxizität auftritt. Zolbetuximab wird initial mit einer Dosierung von 800 mg/m² Körperoberfläche (KOF) und in den Folgezyklen mit 400 mg/m² (zweiwöchige Gabe) oder 600 mg/m² (dreiwöchige Gabe) KOF vor der nachfolgenden Chemotherapie verabreicht (1). Die Zyklusdauer hängt dabei von der gewählten Kombinationschemotherapie ab.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zolbetuximab ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (2-4). Als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gilt der medizinische Zusatznutzen von Zolbetuximab nach § 35a Abs. 1 Satz 3 SGB V durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT müssen nicht vorgelegt werden.

Zur Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzen von Zolbetuximab wird die Metaanalyse der randomisierten, kontrollierten Studien GLOW und FAST herangezogen, in denen die Wirksamkeit und Sicherheit von Zolbetuximab in Kombination mit einer Fluoropyrimidin und Platin-haltigen Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-haltigen Chemotherapie (GLOW: Placebo + CAPOX; FAST: EOX) im Rahmen einer Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit CLDN18.2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, untersucht wurde. Maßgeblich ist jeweils der finale Datenschnitt (GLOW: 12.01.2024; FAST: 31.01.2019).

Im AWG liegt außerdem die randomisierte, kontrollierte Studie SPOTLIGHT vor, in der Zolbetuximab in Kombination mit mFOLFOX6 gegenüber Placebo + mFOLFOX6 verglichen wurde. Aufgrund der fehlenden Zulassung wurde das Chemotherapie-Regime mFOLFOX6 im kürzlich abgeschlossenen Verfahren zu Pembrolizumab (Vorgangsnummer 2024-01-01-D-1024, siehe Tragende Gründe (5)) nicht als Vergleichstherapie durch den G-BA berücksichtigt und wird demzufolge im vorliegenden Dossier nicht für die Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen. Die Ergebnisse zur Studie SPOTLIGHT werden aufgrund der Relevanz von mFOLFOX6 in der Versorgung ergänzend im Ergebnisteil beschrieben.

Endpunkte

Die Bewertung erfolgt bezüglich der folgenden patientenrelevanten Endpunkte:

Mortalität

- OS

Morbidität

- PFS
- Patientenberichtete Endpunkte zur Morbidität:
 - Generische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30
 - Krankheitsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25/STO22

- Schmerzintensität nach NRS
- EQ-5D VAS

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

Sicherheit

- UE einschließlich differenzierter Betrachtung nach SOC und PT
- Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) UE einschließlich differenzierter Betrachtung nach SOC und PT
- SUE einschließlich differenzierter Betrachtung nach SOC und PT
- Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE einschließlich differenzierter Betrachtung nach SOC und PT
- UEBI einschließlich Differenzierung nach Schweregrad.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Auswahl relevanter Studien sind in der nachfolgenden Tabelle 4-2 dargestellt.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von randomisierten kontrollierten Studien

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patientenpopulation (Indikation)	Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN18.2 positiv sind	Patientenpopulationen, die nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechen
2	Intervention	Zolbetuximab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-haltiger Chemotherapie gemäß Fachinformation	Abweichende Intervention oder Dosierung
3	Vergleichstherapie	Nicht zutreffend. Als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gilt der medizinische Zusatznutzen von Zolbetuximab nach § 35a Abs. 1 Satz 3 SGB V durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT müssen nicht vorgelegt werden.	
4	Endpunkte (patientenrelevant)	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus der Kategorie: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit 	Patientenrelevante Endpunkte werden nicht erfasst
5	Studientyp (Design)	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	Nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien Nicht-klinische Studien Dosisfindungsstudien Tierexperimentelle Studien <i>Case Reports</i> <i>Case Series</i>
6	Studiendauer	Keine Einschränkung.	
7	Vollpublikation verfügbar	Ja (Studienbericht oder andere Berichte über die Studie, welche eine ausreichende Informationsbasis im Sinne der Verfahrensordnung und damit eine Bewertung der Studie ermöglichen.)	Narrative / systematische Reviews Abstracts Poster Editorials

Abkürzungen: EK: Europäische Kommission; GEJ: Gastroösophagealer Übergang; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; ODD: *Orphan Drug Designation*; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

Neben den Kriterien zur Patientenpopulation, Intervention, und Endpunkte, welche bereits im Abschnitt 4.2.1 beschrieben wurden, wurden folgende Kriterien berücksichtigt:

Studientyp (Design):

Da RCTs die höchste Ergebnissicherheit aufweisen, wurden für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens ausschließlich Studien mit diesem Design berücksichtigt.

Studiendauer:

Bezüglich der Studiendauer wurde keine Einschränkung vorgenommen.

Vollpublikation verfügbar:

Als Vollpublikation gelten Studienberichte, Vollpublikationen oder andere Berichte über die Studie, welche eine ausreichende Informationsbasis im Sinne der Verfahrensordnung und damit eine Bewertung der Studie ermöglichen.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-

Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde am 09.08.2024 über die Suchoberfläche Ovid in MEDLINE® und EMBASE® durchgeführt. Die Suche in der *Cochrane-Library* erfolgte direkt in der *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL). Für jede Datenbank wurde eine eigene, adaptierte Suchstrategie verwendet. Zur Optimierung der Ergebnisse hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität wurde in den drei Datenbanken jeweils eine systematische Suche nach RCT zu Zolbetuximab ohne Einschränkung auf das Indikationsgebiet vorgenommen.

Für die Einschränkung der Suchen auf den Studientyp RCT wurde für die *Cochrane-Library* direkt in CENTRAL gesucht und bezüglich MEDLINE® und EMBASE® der validierte Filter nach Wong sowie für MEDLINE® zusätzlich der Filter von *Cochrane* nach Lefebvre angewendet (6, 7).

Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A1 dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in

Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Durchsucht wurden die Studienregister clinicaltrials.gov (<http://clinicaltrials.gov/>), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu) und das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP, <https://trialsearch.who.int/>) der World Health Organization (WHO).

Die Suchstrategie richtete sich nach der Syntax und den Optionen der jeweiligen Suchoberfläche. Zur Steigerung der Sensitivität wurde als Suchstrategie nur die jeweilige Intervention Zolbetuximab unter Berücksichtigung von Synonymen und dem Handelsnamen

berücksichtigt. Es wurden keine zeitlichen Einschränkungen der Suchen vorgenommen. Die Registerrecherche wurde in allen Studienregistern am 09.08.2024 durchgeführt.

Die Suchstrategien sind in Anhang 4-B1 dargestellt.

Entsprechend der Anforderung der Modulvorlage wurde ebenso am 09.08.2024 eine Suche der bereits identifizierten und relevanten Studien im *Clinical Data* Suchportal der *European Medicines Agency* (EMA, <https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIce, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Im Rahmen der Suche auf der Internetseite des G-BA wurden im bestehenden Suchfeld nach dem Wirkstoff (Zolbetuximab), dem Handelsnamen des zu untersuchenden Arzneimittels (VYLOY™) sowie nach den in den Register- und bibliographischen Recherchen identifizierten Studien GLOW, FAST und SPOTLIGHT gesucht.

Ergänzend wurde neben der Studienbezeichnung die Suche auf der Internetseite des G-BA ebenfalls für die jeweils identifizierten Registernummern vorgenommen:

- GLOW: NCT03653507; EUCTR2018-000519-26, JPRN-jRCT2080224166
- FAST: NCT01630083; EUCTR2011-005285-38
- SPOTLIGHT: NCT03504397; EUCTR2017-002567-17, PER-048-18, JPRN-jRCT2080224032

Alle ausgewiesenen Treffer wurden hinsichtlich ihrer Relevanz geprüft und gegebenenfalls im Volltext gesichtet. Die Festlegung der Suchbegriffe sowie die Selektion der relevanten Treffer entsprechend der in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien, wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander überprüft.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Alle Treffer aus der bibliografischen Literaturrecherche sowie aus der Suche in den Studienregistern wurden jeweils anhand der vorab definierten Selektionskriterien von zwei fachlichen Prüfern unabhängig voneinander durchgesehen.

Dabei erfolgte bei der bibliografischen Literaturrecherche zunächst eine Entfernung von Duplikaten sowie eine Selektion aufgrund der Titel und, falls vorhanden, der *Abstracts*. Treffer bzw. Publikationen, die eines der Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden ausgeschlossen. Die Volltexte der verbliebenen, potenziell relevanten Studien wurden erneut anhand der prädefinierten Kriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Im Volltext ausgeschlossene Publikationen wurden mit Angabe des Ausschlussgrundes in Anhang 4-C1 aufgelistet. Diskrepanzen wurden zwischen den beiden Reviewern diskutiert. Falls keine Einigung erzielt werden konnte, wurde gegebenenfalls eine dritte Person konsultiert.

Hinsichtlich der Suche in den Studienregistern wurde die Relevanz der Studien anhand der in den Studienregistern verfügbaren Ein- und Ausschlusskriterien der Studie bewertet. Insofern die Studien nicht alle definierten Ein- und Ausschlusskriterien der Suche erfüllten, wurden diese aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen und in Anhang 4-D1 mit Nennung des Ausschlussgrundes tabellarisch aufgelistet. Diskrepanzen wurden zwischen den beiden Reviewern diskutiert. Falls keine Einigung erzielt werden konnte, wurde gegebenenfalls eine dritte Person konsultiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Basis der Kriterien des IQWiG und der Verfahrensordnung für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie und separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt bewertet (8, 9). Dazu wurden endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und anhand der Bewertungsbögen in Anhang 4-F bewertet.

Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials wurde durch einen zweiten Reviewer überprüft. Diskrepanzen in der Beurteilung der Reviewer wurden durch Diskussion aufgelöst und gegebenenfalls eine dritte Person konsultiert.

Die Kriterien zur Beurteilung wurden entsprechend der Vorgaben in Anhang 4-F gewählt.

Das Verzerrungspotenzial wurde als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Bei einem niedrigen Verzerrungspotenzial kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse der Studie nicht relevant verzerrt sind. Ein hohes Verzerrungspotenzial wurde dann zugewiesen, wenn eine relevante Verzerrung nicht ausgeschlossen werden konnte.

In einem ersten Schritt wurde das Verzerrungspotenzial gesamthaft pro Studie anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „hoch“ oder „niedrig“ bewertet. Anschließend wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für jeden Endpunkt separat ebenfalls in den Kategorien „hoch“ oder „niedrig“ bestimmt.

Wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene mit „hoch“ beurteilt, wurden die Endpunkte jeweils trotzdem neu bewertet.

Dabei hatte die Beurteilung des Verzerrungspotenzials keinen Einfluss auf den Einschluss einer Studie für die Nutzenbewertung. So wurden „hoch“ verzerrte Studien nicht ausgeschlossen, die Einstufung dient jedoch als Diskussionsgrundlage zur Bewertung und Einordnung heterogener Ergebnisse und die Einschätzung der Sicherheit einer Aussage.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Für das vorliegende Dossier zur frühen Nutzenbewertung wurden die RCT GLOW und FAST herangezogen. Die RCT SPOTLIGHT wurde ergänzend dargestellt. Auf Basis der Angaben im Studienbericht, im statistischen Analyseplan (SAP) und weiterer Analysen wurden alle Detailinformationen zum Studiendesign und den Ergebnisdaten extrahiert und in den vorgegebenen Tabellen und Modulen des Dossiers beschrieben und dokumentiert. Die vorgegebene Tabelle (Item 2b-14b) zu Design und Durchführung der Studie wurde im Anhang 4-E des Dossiers nach den Vorgaben von CONSORT für die verschiedenen Studien separat ausgefüllt, alle Ergebnisse wurden im Abschnitt 4.3 dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die relevante Patientenpopulation der Studien wird anhand der verfügbaren demografischen Daten zu Studienbeginn sowie durch die Behandlungscharakteristika beschrieben. Zudem wurden die Behandlungsarme deskriptiv verglichen. Eine tabellarische Übersicht zu den einzelnen Patientencharakteristika innerhalb der Studien GLOW, FAST und der ergänzend dargestellten Studie SPOTLIGHT, findet sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens im Anwendungsgebiet von Zolbetuximab werden in Abschnitt 4.3.1 die nachfolgenden patientenrelevanten Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit betrachtet.

Mortalität

Gesamtüberleben

Operationalisierung

Das OS war in den Studien GLOW, FAST und SPOTLIGHT als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod aus jeglichem Grund definiert. Es wurden alle aufgetretenen Ereignisse bis zum Datenschnitt berücksichtigt, unabhängig davon, ob diese während der Einnahme oder nach Abbruch der Studienmedikation aufgetreten sind.

Patientenrelevanz

Das metastasierte Magenkarzinom hat eine sehr schlechte Überlebensprognose. Die Patienten im Anwendungsgebiet befinden sich in einer therapeutisch schwierigen palliativen Therapiesituation. Die Verlängerung des Gesamtüberlebens zählt zu den wichtigsten Therapiezielen. Das OS ist aufgrund seiner klaren Definition und des Fehlens von methodisch bedingten Unschärfen ein direktes und zuverlässiges Maß zur Darstellung eines Therapieeffekts und damit als valider und patientenrelevanter Endpunkt anerkannt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Operationalisierung

Das PFS wurde in den Studien GLOW, FAST und SPOTLIGHT definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Eintreten einer radiologischen Krankheitsprogression (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST Version 1.1) unter der Studienmedikation gemäß der Beurteilung durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (*Independent Review Committee*, IRC) oder bis zum Tod aus jeglichem Grund, je nachdem, was zuerst eintrat.

Patientenrelevanz

Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet befinden sich in einem inoperablen fortgeschrittenen oder metastasiertem Krankheitsstadium, in welchem keine kurativen Therapiemöglichkeiten mehr zur Verfügung stehen. Eines der Hauptziele der palliativen Therapie ist daher ein möglichst langes Aufrechterhalten des aktuellen Gesundheitszustands/der Lebensqualität durch eine Verzögerung der Krankheitsprogression. Die Diagnose eines Adenokarzinom des Magens/gastroösophagealen Übergangs geht oftmals auch mit mentalen Einschränkungen der Patienten einher. Hinweise sprechen bei Patienten mit Magenkarzinom für eine erhöhte Vulnerabilität für Depression infolge Gewichtsverlustes bzw. Malnutrition (10). Mit schlechter werdender Prognose, nimmt gleichzeitig die psychische Belastung des Patienten zu (11). Gleichzeitig bildet die Krankheitsprogression in den Leitlinien ein zentrales Element für die Therapiesteuerung, da der Eintritt einer Krankheitsprogression in der Regel eine Umstellung auf eine neue Behandlung, welche wiederum mit Nebenwirkungen behaftet sein kann, erfordert (10, 12).

Das PFS ist ein aussagekräftiger und relevanter Endpunkt, da ein Progress, je nach Tumorentität und Krankheitsstadium, häufig Monate bis Jahre vor einem Effekt auf das Überleben gemessen werden kann. Das PFS wird auch von der EMA als patientenrelevantes Ereignis angesehen: „*Prolonged PFS/DFS as such, however, is considered to be of benefit to the patient*“ (13) und von anderen Behörden ebenfalls als valider Endpunkt bewertet (14). Diese Einschätzung teilt auch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) in ihrem Diskussionspapier, welche die Heranziehung des Endpunktes PFS im Rahmen der Nutzenbewertung zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens bekräftigt (15). Folglich ist der Endpunkt PFS im vorliegenden Anwendungsgebiet und Krankheitsstadium als direkt patientenrelevant zu bewerten.

Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30; des EORTC QLQ-OG25 und des EORTC QLQ-STO22

Operationalisierung

Zur Darstellung der Symptomatik wurde in den Studien GLOW, FAST und SPOTLIGHT der generische Fragebogen EORTC QLQ-C30 herangezogen. Zur Darstellung der krebspezifischen Symptomatik wurde in den Studien GLOW und SPOTLIGHT der krankheitsspezifische Fragebogen EORTC QLQ-OG25, welcher dem

krankheitsübergreifenden Fragebogen EORTC QLQ-C30 angegliedert ist und speziell der Erhebung von Magen- und GEJ-Krebs-spezifischen Symptomen dient, erhoben. Die Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25 wurde in der Studie FAST nicht erhoben.

Um sicherzustellen, dass relevante Symptome angemessen abgedeckt wurden, wurden in der Studie GLOW im Anschluss an den EORTC QLQ-OG25 zusätzlich zwei Items des EORTC QLQ-STO22 (ebenfalls ein krankheitsspezifischer Fragebogen) abgefragt. In der Studie FAST wurden alle Items des EORTC QLQ-STO22 erhoben.

EORTC QLQ-C30

Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen erfasst die Symptomatik anhand der Dimensionen „Fatigue“, „Übelkeit und Erbrechen“, „Schmerz“, „Dyspnoe“, „Schlaflosigkeit“, „Appetitverlust“, „Obstipation“, „Durchfall“ und „Finanzielle Schwierigkeiten“ und besteht insgesamt aus 30 Fragen, die einer Globalskala (Werte 1–7), den fünf Multi-Item-Funktionsskalen sowie drei Symptomskalen und sechs einzelnen Items zugeordnet werden können (Werte 1–4) (16).

Die Einschätzungen der Patienten können generell mit Hilfe einer Werteskala von 1 („überhaupt nicht“) bis 4 („sehr“) Punkten angegeben werden, mit der Ausnahme der Globalskala, bei welcher mittels einer 7-Punkte-Skala (1 = „sehr schlecht“ bis 7 = „exzellent“) der allgemeine Gesundheitszustand/die Lebensqualität eingeschätzt werden kann. Diese Punktzahlen werden mittels linearer Transformation in eine Skala überführt, die von 0–100 reicht. Während eine hohe Punktzahl im Fragebogen QLQ-C30 sowohl in der Globalskala als auch in den Funktionsskalen mit einer positiven Ausprägung behaftet ist, muss bei den Symptomskalen genau die umgekehrte Interpretationsweise angewendet werden.

EORTC QLQ-OG25

Der Fragebogen EORTC QLQ-OG25, welcher dem krankheitsübergreifenden Fragebogen EORTC QLQ-C30 angegliedert ist, dient speziell der Erhebung von Magen- und GEJ-Krebs-spezifischen Symptomen. Die Patienten schätzen selbst anhand von 25 Items ihre derzeitige Symptomatik und Schmerzzustand ein. Das Modul besteht aus sechs Skalen (Dysphagie, Essenseinschränkungen, Reflux, Odynophagie, Schmerzen und Unwohlsein sowie Angstzustände), sowie zehn Einzelitems (Essen vor anderen, trockener Mund, Geschmacksprobleme, Körperbild, Schwierigkeiten beim Schlucken von Speichel, Erstickungsanfälle beim Schlucken, Schwierigkeiten beim Husten, Schwierigkeiten beim Sprechen, Gewichtsverlust und Haarausfall).

Die Einschätzungen der Patienten können generell mit Hilfe einer Werteskala von 1 („überhaupt nicht“) bis 4 („sehr“) Punkten angegeben werden. Diese Punktzahlen werden mittels linearer Transformation in eine Skala überführt, die von 0–100 reicht. Für die Symptomskalen und -items repräsentieren höhere Werte eine größere und niedrigere Werte eine geringere Ausprägung eines Symptoms.

EORTC QLQ-STO22

Der EORTC QLQ-STO22 ist ein Magenkarzinom-spezifisches Zusatzmodul zum EORTC QLQ-C30 und umfasst 22 Items. Es besteht insgesamt aus fünf Symptomskalen (Dysphagie, Schmerzen, Reflux, Ernährungseinschränkungen und Angst) und vier Einzelsymptomen (trockener Mund, Körperbild, Haarausfall, Geschmacksverlust). Die beiden zusätzlich abgefragten Items in der Studie GLOW beziehen sich auf das Aufstoßen und zu Galle oder Säure im Mund.

Die Einschätzungen der Patienten können generell mit Hilfe einer Werteskala von 1 („überhaupt nicht“) bis 4 („sehr“) Punkten angegeben werden. Diese Punktzahlen werden mittels linearer Transformation in eine Skala überführt, die von 0–100 reicht. Für die Symptomskalen und -items repräsentieren höhere Werte eine größere und niedrigere Werte eine geringere Ausprägung eines Symptoms.

Gemäß den Antworten zu häufig gestellten Fragen auf der Webseite des G-BA für den EORTC QLQC30 sowie den entsprechenden validierten krankheitsspezifischen Ergänzungsmodulen wird die Responsechwelle (*Minimal Important Difference*, MID ≥ 10 Punkte) als adäquat angesehen und folglich hier verwendet (17).

Patientenrelevanz

Zu den Leitsymptomen des Magenkarzinoms zählen Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen sowie generische Symptome wie Gewichtsverlust und Leistungsminderung. Als weitere Symptome können unter anderem auch Diarrhö sowie Mundbeschwerden auftreten. Da die Erkrankung in diesem Stadium nicht mehr kurativ, sondern nur erhaltend behandelt werden kann, sind die Aufrechterhaltung des Gesundheitszustandes und die Hinauszögerung der Verschlechterung der Symptomatik wichtige Therapieziele mit hoher Patientenrelevanz.

Schmerzintensität nach NRS

Operationalisierung

Die Schmerzintensität wurde in den Studien GLOW und SPOTLIGHT mittels einer numerischen Bewertungsskala (NRS) erhoben. Die Schmerz-NRS ist eine 11-stufige numerische Ratingskala zur Selbstbeurteilung der Intensität der auftretenden Schmerzen (0 = „kein Schmerz“ bis 10 = „schlimmster vorstellbarer Schmerz“). Die Patienten wurden gebeten, die Zahl von 0 bis 10 einzukreisen, die ihre schlimmsten Schmerzen in den letzten 24 Stunden am besten beschreibt.

Gemäß Modulvorlage sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei *post hoc* durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite). Folglich wird für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Schmerzen *post hoc* eine MID von 1,5 Punkten, entsprechend 15 % der Skalenspannweite auf einer Skala von 0–10 für die Beurteilung herangezogen.

Die Schmerzintensität wurde in der Studie FAST nicht erhoben.

Patientenrelevanz

Bei der Schmerz-NRS werden die Schmerzen von den Patienten selbst berichtet. Schmerzen sind generell als patientenrelevant zu betrachten, da sie direkt die gesundheitsbezogene Lebensqualität und das Wohlbefinden der Patienten beeinträchtigen.

EQ-5D VAS

Operationalisierung

Bei dem *European Quality of Life Five-Domain Scale-Five-Level Scale* (EQ-5D-5L) handelt es sich um ein standardisiertes, krankheitsübergreifendes, patientenrelevantes Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie des Gesundheitszustandes, welches bereits mehrfach in Nutzenbewertungsverfahren herangezogen wurde. Das Messinstrument besteht aus einer deskriptiven Beschreibung des Gesundheitszustandes und einer visuellen Analogskala (VAS; *Visual Analogue Scale*). Im ersten Teil beantworten die Patienten Fragen zu den fünf Domänen Beweglichkeit/Mobilität, Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit, welche jeweils anhand einer 5-Punkteskala („kein Problem“, „leichtes Problem“, „moderates Problem“, „schwerwiegendes Problem“, „ernsthaftes Problem“) bewertet werden. Im zweiten Teil quantifizieren die Patienten ihren generellen Gesundheitszustand anhand einer VAS, welche von 0 bis 100 (0 = schlechtester vorstellbarer Zustand, 100 = bester vorstellbarer Zustand) reicht (18).

Für die Studien GLOW und SPOTLIGHT wurde nur die EQ-5D VAS als patientenrelevanter Endpunkt herangezogen. Gemäß Modulvorlage sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei *post hoc* durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite). Folglich wird für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der EQ-5D VAS *post hoc* eine MID von 15 Punkten, entsprechend 15 % der Skalenspannweite auf einer Skala von 0–100, je Dimension für die Beurteilung herangezogen.

Keine der Versionen des EQ-5D Fragebogens wurde in der Studie FAST erhoben.

Patientenrelevanz

Die EQ-5D VAS gilt als ein weit verbreitetes und valides Instrument zur standardisierten Erhebung des Gesundheitszustandes durch die Patienten. Die Erhebung des Gesundheitszustandes mittels EQ-5D VAS wurde bereits im Nutzenbewertungsverfahren von Ramucirumab bei Patienten mit fortgeschrittenen Adenokarzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs vom G-BA herangezogen (19, 20).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

Operationalisierung

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien GLOW, FAST und SPOTLIGHT anhand des validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Eine Beschreibung des Fragebogens findet sich unter dem Endpunkt „Symptomatik“.

Der krankheitsspezifische Fragebogen (EORTC QLQ-C30) erfasst die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des „Globalen Gesundheitsstatus“, der „Körperlichen Funktion“, „Rollenfunktion“, „Kognitiven Funktion“, „Emotionalen Funktion“ und „Sozialen Funktion“.

Gemäß den Antworten zu häufig gestellten Fragen auf der Webseite des G-BA für den EORTC QLQ-C30 sowie den entsprechenden validierten krankheitsspezifischen Ergänzungsmodulen wird die Responseschwelle ($MID \geq 10$ Punkte) als adäquat angesehen (17).

Patientenrelevanz

In der palliativen Behandlungssituation des fortgeschrittenen Magenkarzinoms ist der möglichst lange Erhalt der Lebensqualität ein wichtiges Therapieziel. Bei onkologischen Indikationen dient der Fragebogen EORTC QLQ-C30 als anerkanntes, validiertes Messinstrument zur Erhebung der Symptomatik bzw. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten (21).

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Operationalisierung

Ein „unerwünschtes Ereignis“ war definiert als jedes ungünstige und unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich klinisch signifikante Laborbefunde), Symptom oder jede Erkrankung, die temporär mit dem Gebrauch der Studienmedikation assoziiert wurde, unabhängig davon, ob das Auftreten des UE mit dem medizinischen Produkt in Zusammenhang stand oder nicht.

Ein behandlungsbedingtes UE (*Treatment Emergent Adverse Event*, TEAE) war definiert als ein UE, das im Behandlungszeitraum auftrat. TEAE wurden ab dem Beginn der Einnahme der Studienmedikation und bis zu 30 Tage nach der Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation erfasst.

Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT)

Operationalisierung

Die individuellen UE für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT)“ wurden nach MedDRA 25.0 (GLOW und SPOTLIGHT) bzw. MedDRA 15.0 (FAST) kodiert und wie folgt selektiert:

- UE, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind;
- Schwere UE und SUE, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind;
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
- Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene werden deskriptiv dargestellt.

Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse

Operationalisierung

Die Schwere aller UE (einschließlich abweichender klinischer Laborwerte) wurde vom Prüfarzt basierend auf der *National Cancer Institute* (NCI) CTCAE Version 4.03 bewertet. Für Bedingungen, die nicht innerhalb des CTCAE spezifiziert waren, wurden die folgenden Kriterien für schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) bestimmt:

- Grad 3 (schwer oder medizinisch bedeutend): nicht unmittelbar lebensbedrohlich, Hospitalisierung bzw. Verlängerung der Hospitalisierung angezeigt;
- Grad 4 (lebensbedrohlich): lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention erforderlich
- Grad 5 (Tod): Tod aufgrund eines unerwünschten Ereignisses

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Operationalisierung

Ein UE wurde als schwerwiegend angesehen, wenn es entsprechend der Einschätzung des Prüfarztes oder des Sponsors:

- tödlich verlief;
- lebensbedrohlich war (ein UE wurde als lebensbedrohlich entsprechend der Einschätzung des Prüfarztes oder des Sponsors betrachtet, wenn dessen Auftreten den Patienten einem unmittelbaren Todesrisiko aussetzte. UE, deren Auftreten in einer schwereren Form möglicherweise den Tod verursacht hätten, wurden nicht eingeschlossen);
- eine bleibende oder signifikante Behinderung/Unfähigkeit oder eine erhebliche Beeinträchtigung der Fähigkeit, die üblichen Aktivitäten des alltäglichen Lebens zu verrichten, nach sich zog;
- bei Nachkommen von Personen, welche die Prüfsubstanz erhielten, zu einer angeborenen Anomalie/einem angeborenen Geburtsdefekt führte;

- eine stationäre Hospitalisierung erforderlich machte (mit Ausnahme von im Rahmen der Studie geplanten medizinischen Verfahren) oder eine Verlängerung der Hospitalisierung des Patienten nach sich zog (ausgenommen, sofern die Verlängerung einer geplanten Hospitalisierung nicht durch ein UE verursacht wurde). Eine Hospitalisierung zur Behandlung/Beobachtung/Untersuchung, welche durch ein UE verursacht war, wurde als schwerwiegend eingestuft.
- oder anderweitig ein medizinisch wichtiges Ereignis darstellte.

Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse

Operationalisierung

Als Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen wurde jeder Therapieabbruch gewertet, der aufgrund von unerwünschten Ereignissen erfolgte.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Operationalisierung

Die folgenden UEBI waren im Studienbericht (Studien GLOW und SPOTLIGHT) *a priori* definiert und wurden wie folgt operationalisiert:

- Übelkeit (*Preferred Terms of “nausea”*)
- Erbrechen (*Preferred Terms of „vomiting“ and „retching“*)
- Abdominalschmerz (*Preferred Terms of “abdominal pain, abdominal pain upper, and abdominal pain lower”*)
- Überempfindlichkeitsreaktionen (*Narrow SMQ of „Hypersensitivity“*)
- Infusionsbedingte Reaktionen (*1. Investigator assessed Infusion-related reactions: IRR flagged by investigators; 2. Potential IRR: All AEs that have a start date the same as a study treatment day*)
- Anämie (*Preferred Terms of “anemia and hemoglobin decreased”*)
- Neutropenie (*Preferred Terms of “neutropenia, febrile neutropenia, neutropenic sepsis, and neutrophil count decreased”*)

In der Studie FAST waren Übelkeit, Erbrechen, Überempfindlichkeitsreaktionen (definiert durch *Standardized MedDRA Queries [SMQ]*) und Infusionsbedingte Reaktionen (basierend auf einem definierten Set aus *Preferred Terms*) als UEBI *a priori* definiert.

Nicht schwere UEBI wurden definiert als:

- Grad 1 (mild): asymptomatisch oder mild symptomatisch; nur klinische oder diagnostische Beobachtung; Intervention nicht angezeigt

- Grad 2 (moderat): minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention angezeigt.

Patientenrelevanz der Sicherheitsendpunkte

Die Patientenrelevanz zu den Sicherheitsendpunkten ist damit begründet, dass unerwünschte Wirkungen einen individuell wahrgenommenen oder objektiv feststellbaren physischen oder psychischen Schaden für den Patienten darstellen, der zu Verkürzung der Lebenserwartung, Erhöhung der Morbidität oder Beeinträchtigung der Lebensqualität führt oder führen kann (9). Weiterhin können UE eine direkte Übertragung der Morbidität, wie z. B. Beschwerden, Komplikationen oder den Progress der Grunderkrankung darstellen.

4.2.5.2.3 Auswertungsmethodik

Analysesets

- Die Intention-to-treat (ITT)-Population war definiert als alle Patienten, die in einen der Behandlungsarme randomisiert wurden. Patienten wurden entsprechend der Randomisierung ausgewertet, unabhängig von der tatsächlich erhaltenen Behandlung. Die ITT-Population wird für Zusammenfassungen der demografischen Merkmale, der *Baseline*-Charakteristika sowie für alle Wirksamkeitsanalysen (Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) der Studien GLOW und SPOTLIGHT herangezogen.
- Für die Studie FAST wurde grundsätzlich eine analoge Definition zur Umsetzung des ITT-Prinzips angewendet. Da Patienten mit Ösophaguskarzinom und HER2-positiven Tumoren nicht vom zugelassenen Anwendungsgebiet von Zolbetuximab umfasst sind, jedoch mit niedriger Anzahl in der Studie FAST eingeschlossen waren, wurden diese Patienten aus dem Analyseset ausgeschlossen. Zudem wurde das Analyseset für die Studie FAST basierend auf dem Anwendungsgebiet auf Patienten mit CLDN18.2 Expression $\geq 70\%$ der gefärbten Tumorzellen eingeschränkt. Der verwendete histologische Test in der Studie FAST entspricht einer Expression von $\geq 75\%$ der Studien GLOW und SPOTLIGHT (22). Durch diese Eingrenzung wird das zugelassene Anwendungsgebiet adäquat wiedergespiegelt (siehe unten). Diese Population wird für das vorliegende Nutzenbewertungsdossier als m(modified)ITT bezeichnet.
- Das Safety-Analysis-Set (SAF) war definiert als alle Patienten, die mindestens eine Dosis eines Bestandteils der Studienmedikation (GLOW: Zolbetuximab/Placebo/CAPOX; FAST: Zolbetuximab/EOX; SPOTLIGHT: Zolbetuximab/Placebo/mFOLFOX6) erhalten haben. Das SAF wurde für alle Sicherheitsanalysen herangezogen. Die Patienten wurden auf Basis der tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert. Für die Studie FAST wird die mSAF-Population herangezogen, definiert in Analogie zur mITT-Population.

Anmerkung zur CLDN18.2 Expression:

Die Patienten der Studien GLOW und SPOTLIGHT wurden mit dem Ventana CLDN18 (43-14A) RxDx Assay mit einem Cut-off Wert von 75 % (analog der Definition der Fachinformation) auf das Ausmaß der CLDN18.2 Expression getestet. In der Studie FAST wurde der CLAUDETECT 18.2 Assay mit einem Cut-off Wert von 70 % angewendet. Eine Analyse des Bewertungsalgorithmus des Ventana CLDN18 (43-14A) RxDx Assays im Vergleich zu CLAUDETECT 18.2 Assay bzw. bezüglich der Cut-off Werte bei 60 Patienten mit Adenokarzinom des Magens oder des GEJ ergab, dass anhand des Cut-off Wertes von 75 % eine ähnliche Patientenpopulation identifiziert werden kann wie mit dem CLAUDETECT 18.2 Assay (Cut-off 70 %) (22). Insofern ist bezüglich des Ausmaßes der CLDN18.2 Expression von einem vergleichbaren Patientenkollektiv der Studien GLOW und FAST auszugehen.

Eine Übersicht über die Anzahl an Patienten je Analyseset findet sich in Tabelle 4-3.

Tabelle 4-3: Anzahl an Patienten je Analyseset in den Studienpopulationen für die relevanten Studienarme

Studie	Population	Interventionsarm	Kontrollarm
GLOW		Zolbetuximab + CAPOX	Placebo + CAPOX
	ITT	254	253
	SAF	254	249
FAST		Zolbetuximab + EOX	EOX
	mITT	56	58
	mSAF	55	57
SPOTLIGHT (ergänzende Darstellung)		Zolbetuximab + mFOLFOX6	Placebo + mFOLFOX6
	ITT	283	282
	SAF	279	278
Quelle: (23-25)			
Abkürzungen: CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; EOX: Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin; ITT: <i>Intention To Treat</i> ; mFOLFOX6: 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure; mITT: <i>modified ITT</i> ; SAF: <i>Safety-Analysis-Set</i> ; mSAF: <i>modified SAF</i> .			

Datenschnitte

Für die Studie GLOW liegen drei Datenschnitte vor:

- Primärer Datenschnitt vom 07.10.2022 (finale Analyse des PFS und Interimsanalyse des OS)
- Explorativer Datenschnitt vom 29.06.2023 (zur Präsentation der Ergebnisse am (*European Society for Medical Oncology*) ESMO-Kongress)

- Finaler Datenschnitt vom 12.01.2024 (finale Analyse des OS)

Für die Studie FAST wurden fünf Datenschnitte durchgeführt, von denen nur zwei inferenzstatistisch ausgewertet werden konnten:

- Das *Data Safety Monitoring Board* (DSMB) führte zu drei frühen Zeitpunkten der Studie eine Überprüfung der Daten zur Sicherheit durch, um die weitere Studiendurchführung zu genehmigen. Dabei waren keine inferenzstatistischen Analysen möglich:
 - a. Die erste Überprüfung der Daten zur Sicherheit erfolgte, nachdem jeweils die ersten sechs Patienten in Arm 1 und Arm 2 ihre erste Dosis der Studienmedikation erhielten.
 - b. Die zweite Überprüfung der Daten zur Sicherheit erfolgte, nachdem jeweils die ersten 25 Patienten in Arm 1 und Arm 2 ihre erste Dosis der Studienmedikation erhielten.
 - c. Die dritte Überprüfung der Daten zur Sicherheit erfolgte, nachdem die ersten sechs Patienten in Arm 3 ihre erste Dosis der Studienmedikation erhielten.

Zu allen drei Zeitpunkten konnte das DSMB der weiteren Durchführung der Studie zustimmen, Hinweise zur weiteren Durchführung der Studie weitergeben sowie notwendige Anpassungen des Protokolls empfehlen.

- Explorativer Interim-Datenschnitt vom 15.01.2015 (Interimsanalyse des OS und PFS)
- Finaler Datenschnitt vom 31.01.2019 (finale Analyse des OS)

Für die Studie SPOTLIGHT liegen drei Datenschnitte vor:

- Primärer Datenschnitt vom 09.09.2022 (finale Analyse des PFS und Interimsanalyse des OS)
- Explorativer Datenschnitt vom 29.06.2023 (zur Präsentation der Ergebnisse am ESMO-Kongress)
- Finaler Datenschnitt vom 08.09.2023 (finale Analyse des OS)

Die finalen Datenschnitte aller identifizierten Studien werden als maßgeblich für die Nutzenbewertung eingestuft. Alle weiteren Datenschnitte, die zu früheren Zeitpunkten stattfanden, wurden auf einen Informationsgewinn sowie auf Konsistenz geprüft. Sie sind konsistent zu den finalen Datenschnitten und es ergab sich kein Informationsgewinn. In der Folge werden in Abschnitt 4.3 ausschließlich die finalen Datenschnitte dargestellt. Die Darstellung gemäß der Modulvorlage erforderlichen präspezifizierten Datenschnitte erfolgte in Anhang 4-G1, Anhang 4-G2 und Anhang 4-G4.

Auswertungen der Endpunkte

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten wurden für die jeweiligen Behandlungsarme beschrieben und verglichen. Alle patientenrelevanten Endpunkte wurden aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen auf Basis von Ereigniszeitanalysen (*Time-to-event* Analysen) ausgewertet.

Ereigniszeitanalysen

Time-to-event Variablen wurden anhand der medianen Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses und der *Hazard Ratio* (HR) einschließlich 95 %-Konfidenzintervall (KI) und p-Wert sowie mit Hilfe von Kaplan-Meier (KM)-Kurven dargestellt. Es wurde jeweils die Zeit bis zum Eintreten des ersten Ereignisses ermittelt. Die Auswertung erfolgte mittels stratifizierter Cox-Regressionsmodelle.

In den Studien GLOW und SPOTLIGHT wurden folgende Stratifizierungsfaktoren verwendet:

- Region (Asien vs. nicht-Asien)
- Anzahl der Organe mit Metastasen (0 bis 2 vs. ≥ 3)
- Vorherige Gastrektomie (ja vs. nein)

In der Studie FAST wurde folgender Stratifizierungsfaktor verwendet:

- Messbarkeit der Erkrankung gemäß RECIST v1.1 zu *Baseline* (messbar vs. nicht messbar)

Der präspezifizierte Stratifizierungsfaktor zum Ausmaß der CLDN18.2-Expression in der Studie FAST entfällt, da im Rahmen der Analysen zur frühen Nutzenbewertung nur Patienten mit ≥ 70 % der gefärbten Tumorzellen in die Analysesets eingeschlossen werden.

Der zugehörige p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test.

Für den Endpunkt OS wurden zudem Kaplan-Meier-Schätzer und die zugehörigen 95%-KI der Wahrscheinlichkeit, nach 12, 24, 36 und 48 Monaten ohne Ereignis zu bleiben, ermittelt, sowie die sich ergebene Differenz der Überlebensraten mit zugehörigem 95%-KI und p-Wert mit der Teststatistik basierend auf dem gepoolten Standardfehler.

Deskriptive Analysen

Für kontinuierliche Variablen werden ergänzend die absoluten Werte bei jeder Visite sowie die Änderung der Werte gegenüber *Baseline* bis zum Datenschnitt nach Behandlungsarm dargestellt. Die deskriptive Auswertung enthält die Anzahl an Patienten mit verfügbaren Daten sowie zu jeder Visite den Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Minimum und Maximum. Für die mittlere Änderung gegenüber *Baseline* wurden für jeden Behandlungsarm Liniendiagramme mit der mittleren Veränderung \pm Standardfehler (SE) als Fehlerbalken bei jeder Visite erstellt.

4.2.5.3 Metaanalysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Für Metaanalysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Metaanalysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Metaanalyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Metaanalysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking Metaanalyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in Metaanalyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Metaanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Aufgrund des vergleichbaren Studiendesigns, medizinisch inhaltlich vergleichbarer Chemotherapieregime CAPOX (GLOW) und EOX (FAST), Gabe der Studienmedikation und Prüfplänen, sowie der Homogenität der im Rahmen dieses Dossiers dargestellten Populationen ist eine gemeinsame Effektschätzung im Sinne einer metaanalytischen Zusammenfassung der Studien GLOW und FAST methodisch sinnvoll. Für eine ausführliche Diskussion zur Vergleichbarkeit der Studiendesigns und relevanten Patientenpopulationen wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1.3 verwiesen.

Im Rahmen des Nutzenbewertungsdossiers zu Zolbetuximab erfolgt daher eine Darstellung der Ergebnisse der Einzelstudien GLOW und FAST und der Metaanalyse, sowohl tabellarisch als auch graphisch visualisiert als *Forest-Plot*.

Aufgrund des höheren Evidenzgrades werden primär die metaanalytischen Zusammenfassungen zur Bewertung des Behandlungsunterschieds herangezogen. Für Endpunkte, die lediglich in einer Studie erhoben wurden, werden nur die Einzelstudienresultate dargestellt.

Da sowohl von einer in wesentlichen Aspekten homogenen Studienlage ausgegangen werden kann, als auch die Anwendung einer Metaanalyse mit zufälligen Effekten im Fall weniger Studien an ihre Grenzen stößt und die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar ist, wird ein Modell mit festen Effekten herangezogen. Dies ist im Einklang mit den Empfehlungen des IQWiG (9).

Es wurde ein zweistufiger Ansatz gewählt, um die Berücksichtigung studienspezifischer Stratifizierungsfaktoren in der Analyse zu ermöglichen. Auf Endpunktebene erfolgte zunächst eine Analyse basierend auf patientenindividuellen Daten für jede der betrachteten Studien mittels Ereigniszeitanalysen. Die gepoolten Behandlungseffekte einschließlich berichteter Konfidenzintervalle und p-Werte wurden im Anschluss unter Verwendung einer inversen Varianzgewichtung auf der Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte und Varianzen berechnet. Für das OS wurden, wo inhaltlich sinnvoll, ergänzend gepoolte Effekte durch ein einstufiges Modell ermittelt.

Da die Studiendesigns in wesentlichen Aspekten vergleichbar und die im Rahmen dieses Dossiers betrachteten Patientenpopulationen ausreichend homogen sind, können systematische Unterschiede in den Patientencharakteristika, Interventionen oder Endpunkten zwischen den Studien als mögliche Ursachen für Heterogenität weitestgehend ausgeschlossen werden. Zur weiterführenden Bewertung einer möglichen statistischen Heterogenität zwischen den Studien wurde die Cochran's Q-Statistik zusammen mit dem zugehörigen p-Wert und der I²-Statistik

dargestellt. Zur Visualisierung der Ergebnisse werden studienspezifische sowie gepoolte Effektschätzer und entsprechende Konfidenzintervalle in Form von *Forest-Plots* dargestellt.

Um die Abhängigkeit der Ergebnisse hinsichtlich bestimmter Merkmale zu untersuchen, wurden die in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Subgruppenanalysen ebenso metaanalytisch zusammengefasst, sofern dies methodisch sinnvoll war. Das Vorgehen der metaanalytischen Zusammenfassung erfolgte analog. Neben dem Gesamteffekt wurden bei einem signifikanten Interaktionstest (p -Wert $< 0,05$), gemäß aktuellem Methodenpapier 7.0, auch die einzelnen Subgruppenergebnisse berichtet und die jeweiligen *Forest-Plots* je Subgruppenkategorie dargestellt (9).

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sensitivitätsanalyse zum PFS

Zusätzlich zur Bewertung des PFS durch das IRC wird als Sensitivitätsanalyse die Bewertung durch den Prüfarzt dargestellt. Für Sensitivitätsanalysen werden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Zu weiteren, in den jeweiligen SAPs präspezifizierten Sensitivitätsanalysen, welche nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden, wird auf Anhang 4-E verwiesen.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation

soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, welche die Effekte beeinflussen könnten, untersucht. Effektmodifikatoren konnten direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale), Stratifizierungsfaktoren oder Spezifika der Behandlungen oder der Komedikation sein. Das Ziel dieser Analysen besteht darin, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichen Merkmalen und unterschiedlicher Behandlung aufzudecken.

Die im vorliegenden Dossier berichteten Subgruppen können dabei in zwei Kategorien eingeteilt werden:

- *a priori* definierte Subgruppenanalysen
- *post hoc* definierte Subgruppenanalysen

In den Studien GLOW und SPOTLIGHT wurde die in Tabelle 4-4 aufgeführten Subgruppenmerkmale *a priori* für das OS und PFS definiert und untersucht.

Um die Anforderungen der Verfahrensordnung bzgl. der Auswertung von Subgruppen weiterhin zu berücksichtigen, wurden für alle Endpunkte (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sicherheit), sofern noch nicht *a priori* festgelegt, zusätzlich folgende Subgruppenanalysen *post hoc* für die Studien GLOW und SPOTLIGHT durchgeführt:

- Altersgruppe 1 (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Region (Asien vs. nicht-Asien)
- Anzahl der Organe mit Metastasen (0-2 vs. ≥ 3)

In der Studie FAST waren keine Subgruppenanalysen im SAP *a priori* definiert. Im Studienbericht wurden *post hoc* Subgruppenanalysen nach Ausmaß der CLDN18.2-Expression (≥ 70 % der gefärbten Tumorzellen vs. < 70 % der gefärbten Tumorzellen) berichtet. Da die Analysesets für die Studie FAST basierend auf dem zugelassenen Anwendungsgebiet auf Patienten mit CLDN18.2-Expression ≥ 70 % der gefärbten Tumorzellen eingeschränkt wurde, entfällt die Darstellung dieser Subgruppe.

Um die Anforderungen der Verfahrensordnung bzgl. der Auswertung von Subgruppen zu berücksichtigen, wurden für alle Endpunkte (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sicherheit) folgende Subgruppenanalysen *post hoc* für die Studie FAST durchgeführt:

- Altersgruppe 1 (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Anzahl der Organe mit Metastasen (0-2 vs. ≥ 3)

Die Studie FAST wurde ausschließlich in europäischen Zentren durchgeführt, sodass für den Zweck der Subgruppenanalysen für „Region“ alle Patienten dem Subgruppenmerkmal „nicht-Asien“ im Rahmen der Metaanalyse zugeteilt wurden. Für die Vergleichbarkeit mit den Studien GLOW und SPOTLIGHT wurden für die Endpunkte OS und PFS zusätzlich noch weitere Subgruppenanalysen *post hoc* für die Studie FAST durchgeführt (siehe Tabelle 4-4).

Tabelle 4-4: Übersicht der Subgruppenanalysen für die Endpunkte OS und PFS in den Studien GLOW, SPOTLIGHT und FAST

Subgruppenmerkmal	Ausprägung	
	<i>GLOW^a und SPOTLIGHT</i>	<i>FAST</i>
Altersgruppe 1	< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre	< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre
Altersgruppe 2	< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre	–
Geschlecht	Männlich, Weiblich	Männlich, Weiblich
Ethnische Zugehörigkeit	Kaukasisch, Asiatisch	–
Rauchgewohnheiten	Aktuell, Früher, Nie	–
Region	Asien, Nicht-Asien	–
Anzahl der Organe mit Metastasen	0-2, ≥ 3	0-2, ≥ 3
Vorherige Gastrektomie, total oder partiell	Ja, Nein	Ja, Nein
Histologie	Diffus, Intestinal, Gemischt/Andere	Diffus, Intestinal, Gemischt/Andere
Tumorlokalisierung 1	Magen, GEJ	Magen, GEJ
Tumorlokalisierung 2	Magen proximal, Magen distal	Magen proximal, Magen distal
Tumorlokalisierung 3	GEJ proximal, GEJ distal	GEJ proximal, GEJ distal
Land	Japan, nicht Japan; China, nicht China	–

Quelle: (26, 27)
a: Für das OS und PFS *a priori* definierte Subgruppenanalysen.
Abkürzungen: GEJ: Gastroösophagealer Übergang (*gastroesophageal junction*)

Eine Übersicht der tatsächlich durchgeführten Subgruppen ist Tabelle 4-98 zu entnehmen.

Methodik der Subgruppenanalysen

Für die Subgruppenauswertung der *Time-to-Event* Endpunkte erfolgte eine Regressionsanalyse mittels eines unstratifizierten *Cox Proportional Hazard Models*. Der p-Wert basierte auf einem unstratifizierten log-rank Test. Der Berechnung des Interaktions-p-Wertes (Wald-Test) lag ein unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell mit Termen für Behandlung, Subgruppe und der Interaktion aus Subgruppe und Behandlung zugrunde. Grafisch wurden die Auswertungen zudem durch Kaplan-Meier-Kurven ergänzt.

Für die Metaanalyse basierte der Interaktions-p-Wert auf einem Cochran-Q-Test mit inverser Varianzgewichtung auf der log(HR)-Skala.

Im Zuge der Subgruppenanalysen wurden mögliche Effektmodifikationen bezüglich der Effektschätzer mit Hilfe des Interaktions-p-Wertes untersucht und tabellarisch dargestellt. Bei

Vorliegen einer signifikanten Interaktion ($p < 0,05$) wurden die Ergebnisse für die jeweiligen Subgruppen separat berichtet und beschrieben. Die Quantifizierung der Unterschiede zwischen den Behandlungen in jeder Subgruppe erfolgte für Ereigniszeitanalysen anhand des HR einschließlich 95 %-KI und p-Wert.

Subgruppen ohne statistisch signifikante Interaktion werden im separaten Anhang 4-G1 bis Anhang 4-G4 dargestellt.

Subgruppenanalysen wurden nicht durchgeführt, sofern die Subgruppen jeweils weniger als 10 Patienten umfassten oder im Rahmen von binären Analysen in keiner Subgruppe mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind. Entsprechende Subgruppenanalysen wurden in der Interaktionstabelle mit n. d. (nicht durchgeführt) ausgewiesen.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsarmen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Metaanalysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Metaanalysen“ oder „Multiple Treatment Metaanalysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Metaanalysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
GLOW (8951-CL-0302)	ja	ja	laufend	Beginn: 28.11.2018 Primärer Datenschnitt: 07.10.2022 Explorativer Datenschnitt: 29.06.2023 Finaler Datenschnitt: 12.01.2024 Voraussichtliches Ende gemäß clinicaltrials.gov: 31.03.2025	A) Zolbetuximab 800/600 mg/m ² + CAPOX B) Placebo + CAPOX
FAST (8951-CL-0202)	nein	ja	abgeschlossen	Beginn: 19.07.2012 Explorative Interimsanalyse: 15.01.2015 Finaler Datenschnitt / Studienende: 31.01.2019	A) EOX B) Zolbetuximab 800/600 mg/m ² + EOX C) Zolbetuximab 1.000 mg/m ² + EOX
SPOT-LIGHT (8951-CL-0301)	ja	ja	laufend	Beginn: 21.06.2018 Primärer Datenschnitt: 09.09.2022 Explorativer Datenschnitt: 29.06.2023 Finaler Datenschnitt: 08.09.2023 Voraussichtliches Ende gemäß clinicaltrials.gov: 31.03.2025	A) Zolbetuximab 800/600 mg/m ² + mFOLFOX6 B) Placebo + mFOLFOX6

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Abkürzungen: CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; EOX: Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin; mFOLFOX6: 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folsäure; Q: Quartal.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-5 geben den Stand zum 09.08.2024 wieder.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
SPOTLIGHT (8951-CL-0301)	Nicht zugelassener Komparator. Keine Berücksichtigung als Vergleichstherapie durch den G-BA (Beschluss zu Pembrolizumab vom 20.06.2024, Vorgangsnummer 2024-01-01-D-1024). Die Ergebnisse der Studie SPOTLIGHT werden jedoch aufgrund der Relevanz von mFOLFOX6 in der Versorgung ergänzend im Ergebnisteil beschrieben.
Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

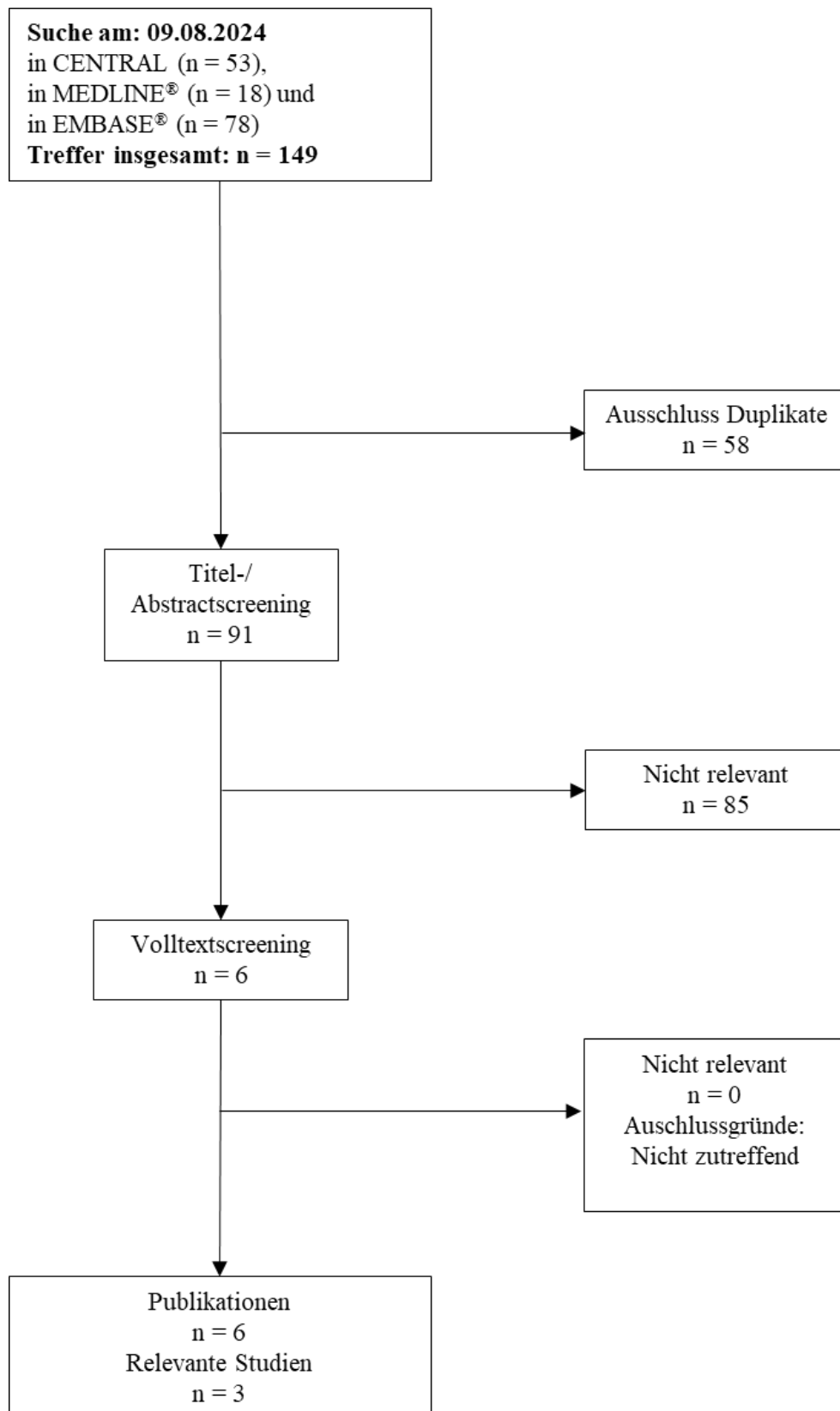


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 09.08.2024 in den Datenbanken *MEDLINE*[®], *EMBASE*[®] und *Cochrane* durchgeführt. Insgesamt ergaben sich 149 Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten (58) sowie der Selektion entsprechend der vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Ebene von Titel und Abstract (85), wurden insgesamt sechs Publikationen im Volltext gesichtet und als relevant bewertet.

Relevante Studien

GLOW

Shah, M. A., Shitara, K., Ajani, J. A., Bang, Y. J., Enzinger, P. et al. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2 positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial. *Nat Med* 2023; 29(8): 2133-2141 (28).

FAST

Lordick, F., Al-Batran, S. E., Ganguli, A., Morlock, R., Sahin, U. et al. Patient-reported outcomes from the phase II FAST trial of zolbetuximab plus EOX compared to EOX alone as first-line treatment of patients with metastatic CLDN18.2+ gastroesophageal adenocarcinoma. *Gastric Cancer* 2021; 24(3): 721-730 (29).

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 (30).

Studie SPOTLIGHT (ergänzende Darstellung)

Shitara, K., Lordick, F., Bang, Y.-J., Enzinger, P., Ilson, D. et al. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18. 2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 401(10389): 1655-1668 (31).

Shitara, K., Lordick, F., Bang, Y.-J., Enzinger, P., Ilson, D. et al. Erratum: Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18. 2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 402(10398): 290 (32).

Shitara, K., Lordick, F., Bang, Y.-J., Enzinger, P., Ilson, D. et al. Erratum: Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18. 2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2024; 403(10421): 30. (33)

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
GLOW	ClinicalTrials.gov: NCT03653507 (34) EU-CTR: 2018-000519-26 (35) ICTRP Search Portal: JPRN-jRCT2080224166 (36) AMICE: EUCTR2018-000519-26 (37)	ja	ja	laufend
FAST	ClinicalTrials.gov: NCT01630083 (38) EU-CTR: 2011-005285-38 (39) ICTRP Search Portal: NCT01630083 (40) EUCTR2011-005285-38-DE (41)	ja	ja	abgeschlossen
SPOTLIGHT (ergänzende Darstellung)	ClinicalTrials.gov: NCT03504397 (42) EU-CTR: 2017-002567-17 (43)	ja	ja	laufend

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
	ICTRP Search Portal: PER-048-18 (44) NCT03504397 (45) JPRN-jRCT2080224032 (46) AMIce: EUCTR2017-002567-17 (47)			
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>Abkürzungen: EU-CTR: <i>European Union – Clinical Trials Regulation</i>; ICTRP: <i>International Clinical Trials Registry Platform</i>.</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-7 geben den Stand zum 09.08.2024 wieder.

Über das Suchportal der EMA und über die Datenbank AMIce konnten bei der Suche am 09.08.2024 keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente als die bereits vorliegenden Registereinträge, die Publikationen, oder die Studienberichte identifiziert werden.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
GLOW	Keine relevanten Ergebnisse identifiziert.	Ja	Ja	Ja
FAST	Keine relevanten Ergebnisse identifiziert.	Ja	Ja	Ja
SPOTLIGHT (ergänzende Darstellung)	Keine relevanten Ergebnisse identifiziert.	Ja	Ja	Ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-7 geben den Stand zum 09.08.2024 wieder.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Placebo-kontrolliert						
GLOW	Ja	Ja	Nein	Ja (25, 48)	Ja (34-37)	Ja (28)
SPOT-LIGHT*	Ja	Ja	Nein	Ja (24, 49)	Ja (42-47)	Ja (31-33)
Kontrolliert						
FAST	Nein	ja	Nein	Ja (23, 50)	Ja (38-41)	Ja (29, 30)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>*ergänzende Darstellung.</p> <p>Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
GLOW	RCT; doppelblind, parallel, multizentrisch, international, Phase-III-Studie	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN18.2-positiv sind, in Erstlinienbehandlung	Insgesamt wurden 507 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert. 1. Zolbetuximab + CAPOX (N = 254) 2. Placebo + CAPOX (N = 253)	28/11/2018 – laufend (Voraussichtliches Ende gemäß clinicaltrials.gov: 31.03.2025) <i>Primärer Datenschnitt:</i> 07.10.2022 (finale Analyse PFS und Interimsanalyse OS) <i>Explorativer Datenschnitt:</i> 29.06.2023 <i>Finaler Datenschnitt:</i> 12.01.2024 (finale OS-Analyse) <i>Screening:</i> -45 Tage bis -1 Tag vor Studienbeginn <i>Behandlung:</i> Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zur radiologischen Krankheitsprogression beurteilt durch ein IRC, dem Abbruch der Studienmedikation aus Toxizitätsgründen, dem Beginn einer weiteren Anti-Krebs Therapie oder dem Eintreten weiterer Kriterien für einen Behandlungsabbruch.	28/11/2018 – laufend (Voraussichtliches Ende gemäß clinicaltrials.gov: 31.03.2025) Die Studie wurde in 18 Ländern und an 176 Studienzentren durchgeführt. Argentinien (5), Kanada (4), China (40), Kroatien (3), Griechenland (7), Irland (2), Japan (12), Südkorea (13), Malaysia (5), Niederlande (2), Portugal (10), Rumänien (9), Spanien (13), Taiwan (4), Thailand (11), Türkei (11), UK (4) und USA (11)	Primärer Endpunkt: • PFS Sekundäre Endpunkte: • OS • ORR • DOR • Sicherheit und Verträglichkeit • Lebensqualität/ PRO (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OG25 und -QLQ-STO22, Schmerzintensität anhand NRS; EQ-5D-5L) Explorative Endpunkte: • TTP • PFS2 • DCR • Biomarker • HRU

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte	
				<p><i>Sicherheitsnachbeobachtung:</i> 30 Tage (+ sieben Tage) und 90 Tage (+ sieben Tage) nach der Einnahme der letzten Studienmedikation erfolgte eine Sicherheitsnachbeobachtung.</p> <p><i>Nachbeobachtung nach der Behandlung (PFS):</i> Patienten, die die Studienmedikation vor dem Auftreten einer Krankheitsprogression abgebrochen haben, wurden alle neun Wochen (± sieben Tage) oder alle zwölf Wochen (± sieben Tage), wenn der Patient > 54 Wochen an der Studie teilgenommen hatte, im Rahmen der Nachbeobachtung nach Behandlung bildgebenden Verfahren unterzogen. Die Nachbeobachtung erfolgte bis zur Krankheitsprogression (PFS) oder dem Beginn einer weiteren Anti-Krebs-Therapie, je nachdem, was früher eintrat.</p>			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte	
				<p><i>Langzeitnachbeobachtung (PFS2) und Überlebensnachbeobachtung (OS):</i></p> <p>Nach dem PFS oder nach Beginn einer weiteren Anti-Krebs-Therapie traten die Patienten in die Langzeit- und Überlebensnachbeobachtung ein und sollten gemäß den institutionellen Richtlinien (mindestens jedoch \leq zwölf Wochen) hinsichtlich des Überlebens- sowie des Progressionsstatus unter nachfolgender Therapie (PFS2) beobachtet werden. Die Langzeitnachbeobachtung erfolgte bis zur Dokumentation des PFS2 oder dem Beginn einer neuen systemischen Anti-Krebs-Therapie, je nachdem, was früher eintrat, an. Die Überlebensnachbeobachtung erfolgte bis zum Tod aus jeglichem Grund.</p>			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
FAST	RCT; offen, parallel, multizentrisch, multinational, Phase-II-Studie	Erwachsene Patienten mit CLDN18.2-positivem fortgeschrittenen Adenokarzinomen des Magens, der Speiseröhre oder des gastroösophagealen Übergangs in Erstlinienbehandlung	<p>Insgesamt wurden 252 Patienten im Verhältnis 1:1:1 randomisiert*.</p> <p>A) EOX (N = 85)</p> <p>B) Zolbetuximab (800 mg/600 mg) +EOX (N = 79)</p> <p>C) Zolbetuximab (1.000 mg) +EOX (N = 88)</p> <p><u>mITT:</u></p> <p>A) EOX (N = 58)</p> <p>B) Zolbetuximab (800 mg/600 mg) +EOX (N = 56)</p>	<p>19/07/2012 – 31.01.2019</p> <p><i>Datenschnitt:</i> 15.01.2015 (Explorative Interimsanalyse)</p> <p><i>Finaler Datenschnitt:</i> 31.01.2019</p> <p><i>Screening:</i> -28 Tage bis -10 Tage vor Studienbeginn (1. Teil)</p> <p><i>Baseline:</i> -9 Tage bis 0 Tage vor Studienbeginn (2. Teil)</p> <p><i>Behandlung:</i> EOX-Behandlungsphase: Woche 1 – 24 (acht Zyklen q3w); Ende der EOX-Behandlung: Woche 25</p> <p><i>Weiterbehandlung während der Nachbeobachtung:</i> Nur Patienten in Arm B und Arm C (ab Woche 28): Die Weiterbehandlung mit Zolbetuximab erfolgte bis zur Krankheitsprogression, dem Rückzug der Einwilligung durch den Patienten oder bis eine inakzeptable Toxizität auftrat.</p>	<p>19/07/2012 – 31.01.2019</p> <p>Die Studie wurde in sechs Ländern und an 46 Studienzentren durchgeführt.</p> <p>Bulgarien (5), Deutschland (8), Lettland (2), Russland (17), Tschechische Republik (2), Ukraine (12)</p>	<p>Primäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS • Sicherheit und Verträglichkeit <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS • TTP • ORR • DCR • DOR <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biomarker • Pharmakokinetik und Immunogenität • Lebensqualität/PRO (EORTC QLQ-C30 und -QLQ-STO22) • Serumtumormarker • Clinical Benefit Score

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				<p><i>Nachbeobachtung:</i> Nur Patienten in Arm B und Arm C (ab Woche 28): Tumor-Bildgebung alle zwölf Wochen bis zur Krankheitsprogression. Während der Weiterbehandlung mit Zolbetuximab Nachbeobachtung hinsichtlich OS und Sicherheit (alle drei Wochen).</p> <p>Alle Patienten in Arm A – Arm C (ab Woche 31): Tumor-Bildgebung alle zwölf Wochen bis zur Krankheitsprogression. Nachbeobachtung (alle zwölf Wochen) hinsichtlich OS (bis zum Tod oder Rückzug der Einwilligung) und Sicherheit (bis zur Krankheitsprogression)</p>		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
SPOT-LIGHT (ergänzende Darstellung)	RCT; doppelblind, parallel, multizentrisch, international, Phase-III-Studie	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN18.2-positiv sind, in Erstlinienbehandlung	Insgesamt wurden 565 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert. 1. Zolbetuximab + mFOLFOX6 (N = 283) 2. Placebo + mFOLFOX6 (N = 282)	06/2018 – laufend (Voraussichtliches Ende gemäß clinicaltrials.gov: 31.03.2025) <i>Primärer Datenschnitt:</i> 09.09.2022 (finale Analyse PFS und Interimsanalyse OS) <i>Explorativer Datenschnitt:</i> 29.06.2023 <i>Finaler Datenschnitt:</i> 08.09.2023 (finale Analyse OS) <i>Screening:</i> -45 Tage bis -1 Tag vor Studienbeginn <i>Behandlung:</i> Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zur radiologischen Krankheitsprogression beurteilt durch ein IRC, zum Abbruch der Studienmedikation aus Toxizitätsgründen, Beginn einer weiteren Anti-Krebs-Therapie oder Eintreten weiterer Kriterien für einen Behandlungsabbruch.	21/06/2018 – laufend (Voraussichtliches Ende gemäß clinicaltrials.gov: 31.03.2025) Die Studie wird in 20 Ländern und an 232 Studienzentren durchgeführt. Australien (5); Belgien (10), Brasilien (12), Chile (4), China (8), Deutschland (11), Kanada (5), Kolumbien (6), Frankreich (13), Israel (6), Italien (18), Japan (15); Mexiko (8), Peru (5), Polen (5), Spanien (13), Südkorea (8), Taiwan (7), UK (10) und USA (46).	Primärer Endpunkt: PFS Sekundäre Endpunkte: • OS • ORR • DOR • Lebensqualität/ PRO (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OG25, Schmerzintensität anhand NRS; EQ-5D-5L) • Verträglichkeit • Pharmakokinetik • Immunogenität (ADA) Explorative Endpunkte: • TTP • PFS2 • DCR • Biomarker • HRU

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte	
				<p><i>Sicherheitsnachbeobachtung:</i> 30 Tage (± sieben Tage) und 90 Tage (± sieben Tage) nach der Einnahme der letzten Studienmedikation erfolgte eine Sicherheitsnachbeobachtung.</p> <p><i>Nachbeobachtung nach der Behandlung (PFS):</i> Patienten, die die Studienmedikation vor dem Auftreten einer Krankheitsprogression abgebrochen haben, wurden alle neun Wochen (± sieben Tage) oder alle zwölf Wochen (± sieben Tage), wenn der Patient > 54 Wochen an der Studie teilgenommen hatte, im Rahmen der Nachbeobachtung nach Behandlung bildgebenden Verfahren unterzogen. Die Nachbeobachtung erfolgte bis zur radiologischen Krankheitsprogression (PFS1) oder dem Beginn einer weiteren Anti-Krebs-Therapie, je nachdem, was früher eintrat.</p>			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				<p><i>Langzeitnachbeobachtung (PFS2) und Überlebensnachbeobachtung (OS):</i> Nach dem PFS oder nach Beginn einer weiteren Anti-Krebs-Therapie traten die Patienten in die Langzeit- und Überlebensnachbeobachtung ein und sollten gemäß den institutionellen Richtlinien (mindestens jedoch ≤ zwölf Wochen) hinsichtlich des Überlebens- sowie des Progressionsstatus unter nachfolgender Therapie (PFS2) beobachtet werden. Die Langzeitnachbeobachtung erfolgte bis zur Dokumentation des PFS2 oder dem Beginn einer neuen systemischen Anti-Krebs-Therapie, je nachdem, was früher eintrat, an. Die Überlebensnachbeobachtung erfolgte bis zum Tod aus jeglichem Grund an.</p>		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<p>Quelle: (23-25, 50)</p> <p>*Zu Studienbeginn umfasste die Studie zwei Arme, in denen EOX in Kombination mit Zolbetuximab 800/600 mg/m² (Arm B) mit EOX als alleinige Therapie (Arm A) bei Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens, des Ösophagus oder des GEJ verglichen wurde. Die Patienten in Arm B erhielten im ersten Zyklus EOX in Kombination mit Zolbetuximab 800 mg/m² als Initialdosis, gefolgt von EOX in Kombination mit Zolbetuximab 600 mg/m² in jedem weiteren Zyklus. Die Studie wurde anschließend um einen dritten Studienarm (Arm C) erweitert, in dem eine höhere Zolbetuximab-Dosierung (Zolbetuximab 1000 mg/m² in Kombination mit EOX pro Zyklus) untersucht wurde. Arm C wurde begonnen, nachdem etwa 60 Patienten pro Arm im Verhältnis 1:1 entweder in Arm A (EOX als alleinige Therapie) oder Arm B (Zolbetuximab 800/600 mg/m² in Kombination mit EOX) randomisiert worden waren.</p> <p>Das Randomisierungsverhältnis wurde von 1:1 auf 1:1:7 angepasst, damit die Rekrutierung in Arm C die Patientenzahlen der anderen beiden Arme erreichte. Anschließend wurde die Randomisierung auf 1:1:1 angepasst, um die geplante Patientenzahl (mindestens 70 auswertbare Patienten pro Arm) zu erreichen. Die Randomisierung wurde nach Ausmaß der CLDN18.2 Expression (≥ 70 % gefärbten Tumorzellen vs. < 70 % gefärbten Tumorzellen) und Vorhandensein einer nicht messbaren vs. messbaren Erkrankung bei <i>Baseline</i> stratifiziert.</p> <p>Abkürzungen: ADA: Antitherapeutische Antikörper; CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; CLDN18.2: Claudin18.2; DCR: Krankheitskontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; EORTC QLQ-C30: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i> (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 Items); EORTC QLQ-OG25: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Oesophago-Gastric Module 25</i>; EORTC QLQ-STO22: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Stomach 22</i>; EOX: Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin; EQ-5D-5L: <i>European Quality of Life Five-Domain Scale-Five-Level Scale</i>; GHS/QoL: <i>Global health status/quality of life</i>; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; HRU: <i>Health Resource Utilization</i>; IRC: <i>Independent Review Committee</i>; mFOLFOX6: 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in die Analyse; NRS: Numerische Bewertungsskala; OS: Gesamtüberleben; ORR: Gesamtansprechrate; PF: Körperliche Funktion; PFS: Progressionsfreies Überleben; PRO: <i>Patient-Reported Outcome</i>; Q: Quartal; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); TTCD: Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung; TTP: Zeit bis zur Krankheitsprogression; UK: <i>United Kingdom</i>; USA: <i>United States of America</i>.</p>						

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Interventionsarm: Zolbetuximab + Chemotherapie	Kontrollarm: Kombinations- chemotherapie	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
GLOW	<p>Zolbetuximab + CAPOX: Zolbetuximab als intravenöse Infusion alle drei Wochen an Tag 1 jedes 21-tägigen Zyklus + CAPOX als intravenöse Infusion (Oxaliplatin) bzw. orale Tablette (Capecitabin) alle drei Wochen an Tag 1 (Oxaliplatin) und Tag 1 bis Tag 14 (Capecitabin) jedes 21-tägigen Zyklus</p> <p><u>Zyklus 1-8:</u> Zolbetuximab 600 mg/m² i.v. über zwei Stunden (Initialdosis C1D1: 800 mg/m²) + CAPOX: Oxaliplatin 130 mg/m² i.v. über ≥ zwei Stunden + Capecitabin 2.000 mg/m² oral, aufgeteilt in 1.000 mg/m² zweimal täglich</p> <p><u>ab Zyklus 9:</u> Zolbetuximab 600 mg/m² i.v. über zwei Stunden + nach Ermessen des Prüfarztes ggf. Capecitabin 2.000 mg/m² oral, aufgeteilt in 1.000 mg/m² zweimal täglich^c</p>	<p>Placebo + CAPOX: Placebo als intravenöse Infusion alle drei Wochen an Tag 1 jedes 21-tägigen Zyklus + CAPOX als intravenöse Infusion (Oxaliplatin) bzw. orale Tablette (Capecitabin) alle drei Wochen an Tag 1 (Oxaliplatin) und Tag 1 bis Tag 14 (Capecitabin) jedes 21-tägigen Zyklus</p> <p><u>Zyklus 1-8:</u> Placebo i.v. über zwei Stunden + CAPOX: Oxaliplatin 130 mg/m² i.v. über ≥ zwei Stunden + Capecitabin 2.000 mg/m² oral, aufgeteilt in 1.000 mg/m² zweimal täglich</p> <p><u>ab Zyklus 9:</u> Placebo i.v. über zwei Stunden + nach Ermessen des Prüfarztes ggf. Capecitabin 2.000 mg/m² oral, aufgeteilt in 1.000 mg/m² zweimal täglich^c</p>	<p>Prämedikationen für Zolbetuximab/Placebo: Empfehlung zur Antiemese: (weitere Medikamente sind zulässig):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) NK-1 Rezeptor-Blocker 2) 5-HT₃ Rezeptor Blocker <p>Die Anwendung von Kortikosteroiden zur Antiemese in Kombination mit Zolbetuximab sollte vermieden oder minimiert werden.</p> <p>Verbotene Begleitmedikation:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Sorivudin oder Analoga (während der Behandlung mit Capecitabin) 2) Systemische Immunsuppressiva <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Gabe von systemischen Kortikosteroiden sollte 14 Tage vor Beginn mit der Studienmedikation beendet werden ○ Physiologische Dosen von Hydrocortison oder Äquivalent (definiert als ≤ 30 mg Hydrocortison oder ≤ 10 mg Prednisolon pro Tag) waren erlaubt 3) Lebendimpfstoffe (während und ≤ sechs Monate nach der Behandlung mit CAPOX) 4) Weitere systemische Chemotherapie, Immuntherapie, Radiotherapie, pflanzliche Arzneimittel oder andere Medikamente gegen die Tumoraktivität. Eine palliative Radiotherapie gegen periphere Knochenmetastasen war erlaubt

Studie	Interventionsarm: Zolbetuximab + Chemotherapie	Kontrollarm: Kombinations- chemotherapie	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
			<p>5) Andere Prüfpräparate</p> <p>Mit Vorsicht anzuwendende Begleitmedikation:</p> <p>Während der Behandlung mit Zolbetuximab/Placebo:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Systemische Kortikosteroide 2) 5-HT₃-Blocker 3) NSAIDs <p>Während der Behandlung mit CAPOX:</p> <ol style="list-style-type: none"> 4) CYP2C9-Substrate <p>Antiepileptika (Phenobarbital, Phenytoin, Primidon)</p>
FAST	<p>Zolbetuximab 800/600 mg + EOX:</p> <p><u>Zyklus 1-8:</u> Zolbetuximab 600 mg/m² i.v. über zwei Stunden (Initialdosis C1D1: 800 mg/m²); q3w (Tag 1)</p> <p>+</p> <p>EOX: Epirubicin 50 mg/m² i.v. über 15 Minuten, q3w (Tag 1)</p> <p>+ Oxaliplatin 130 mg/m² i.v. über zwei Stunden, q3w (Tag 1)</p> <p>+ Capecitabin 625 mg/m² p.o. 2x tägl., q3w (Tag 1 bis Tag 21)</p> <p><u>Ab Zyklus 9:</u> Zolbetuximab 600 mg/m² i.v. über zwei Stunden; q3w (Tag 1)</p>	<p>EOX:</p> <p><u>Zyklus 1-8:</u> EOX: Epirubicin 50 mg/m² i.v. über 15 Minuten, q3w (Tag 1)</p> <p>+ Oxaliplatin 130 mg/m² i.v. über zwei Stunden, q3w (Tag 1)</p> <p>+ Capecitabin 625 mg/m² p.o. 2x tägl., q3w (Tag 1 bis Tag 21)</p>	<p>Prämedikationen für Zolbetuximab/EOX:</p> <p><u>Antiemese prophylaxe (alle Patienten)</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) NK-1 Rezeptor-Blocker 2) 5-HT₃ Rezeptor Blocker 3) Spasmolytika 4) Protonenpumpeninhibitoren <p><u>Schutz der Magenschleimhaut</u></p> <p>Jede Maßnahme zum Schutz der Schleimhäute kann die gastrale Symptomatik reduzieren. Protonenpumpeninhibitoren sollten bis zum dritten Tag eines jeden Zyklus verabreicht werden. Paracetamol war erlaubt, während nichtsteroidale Antirheumatika (NSAIDs) nach Möglichkeit vermieden werden sollten. Zu den Ausnahmen gehörten NSAIDs zur Schmerzbehandlung, die eingesetzt wurden, um eine Opioidbehandlung zu vermeiden. In solchen Fällen wurde die Verwendung von NSAIDs mit geringerem gastralen Nebenwirkungspotenzial bevorzugt, und ein wirksamer Magenschutz mit Protonenpumpeninhibitoren und/oder Misoprostol war</p>

Studie	Interventionsarm: Zolbetuximab + Chemotherapie	Kontrollarm: Kombinations- chemotherapie	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
			<p>gerechtfertigt. Insbesondere die Hämoglobinwerte wurden beobachtet, um verdeckte Blutungen zu erkennen.</p> <p>Verbotene Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sorivudin oder Analoga • Andere nicht zugelassene Prüfpräparate oder Krebsbehandlungen bis zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation, mit Ausnahme von Krebsbehandlungen für eine anderes bösartiges Erkrankung als ein fortgeschrittenes Adenokarzinom des Magens, der Speiseröhre oder des GEJ. Eine Krebsbehandlung wegen eines zweiten malignen Tumors war während der Behandlung mit der Studienmedikation nach Rücksprache zwischen Prüfarzt und dem medizinischen Monitor des Sponsors zulässig. • Verwendung von Cimetidin bei Patienten, die Epirubicin erhalten hatten.
SPOT-LIGHT (ergänzende Darstellung)	<p>Zolbetuximab + mFOLFOX6:</p> <p>Zolbetuximab als intravenöse Infusion alle drei Wochen an Tag 1 und Tag 22 jedes 42-tägigen Zyklus</p> <p>+</p> <p>mFOLFOX6 als intravenöse Infusion alle zwei Wochen an Tag 1, Tag 15 und Tag 29 jedes 42-tägigen Zyklus über mind. vier Zyklen^a.</p>	<p>Placebo + mFOLFOX6:</p> <p>Placebo als intravenöse Infusion alle drei Wochen an Tag 1 und Tag 22 jedes 42-tägigen Zyklus</p> <p>+</p> <p>mFOLFOX6 als intravenöse Infusion alle zwei Wochen an Tag 1, Tag 15 und Tag 29 jedes 42-tägigen Zyklus über mind. vier Zyklen^a.</p>	<p>Prämedikationen für Zolbetuximab/Placebo:</p> <p>Empfehlung zur Antiemese: (weitere Medikamente sind zulässig):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) NK-1 Rezeptor-Blocker 2) 5-HT₃ Rezeptor Blocker <p>Die Anwendung von Kortikosteroiden zur Antiemese in Kombination mit Zolbetuximab sollte vermieden oder minimiert werden.</p>

Studie	Interventionsarm: Zolbetuximab + Chemotherapie	Kontrollarm: Kombinations- chemotherapie	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.
	<p><u>Zyklus 1-4:</u> Zolbetuximab 600 mg/m² i.v. über zwei Stunden (Initialdosis CID1: 800 mg/m²) + mFOLFOX6: Oxaliplatin 85 mg/m² i.v. über ≥ zwei Stunden + Folinsäure^b 400 mg/m² i.v. über ≥ zwei Stunden + 5-FU 400 mg/m² i.v. Bolus über 5-15 Minuten + 5-FU 2.400 mg/m² i.v. Infusion über 46-48 Stunden</p> <p><u>ab Zyklus 5^a:</u> Zolbetuximab 600 mg/m² i.v. über zwei Stunden + Folinsäure^b 400 mg/m² i.v. über ≥ zwei Stunden + 5-FU 400 mg/m² i.v. Bolus über 5-15 Minuten + 5-FU 2.400 mg/m² i.v. Infusion über 46-48 Stunden</p>	<p><u>Zyklus 1-4:</u> Placebo i.v. über zwei Stunden + mFOLFOX6: Oxaliplatin 85 mg/m² i.v. über ≥ zwei Stunden + Folinsäure^b 400 mg/m² i.v. über ≥ zwei Stunden + 5-FU 400 mg/m² i.v. Bolus über 5-15 Minuten + 5-FU 2.400 mg/m² i.v. Infusion über 46-48 Stunden</p> <p><u>ab Zyklus 5^a:</u> Placebo i.v. über zwei Stunden + Folinsäure^b 400 mg/m² i.v. über ≥ zwei Stunden + 5-FU 400 mg/m² i.v. Bolus über 5-15 Minuten + 5-FU 2.400 mg/m² i.v. Infusion über 46-48 Stunden</p>	<p>Verbotene Begleitmedikation:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Sorivudin oder Analoga (während der Behandlung mit 5-FU) 2) Systemische Immunsuppressiva <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Gabe von system- ischen Kortikosteroiden sollte 14 Tage vor Beginn mit der Studienmedikation beendet werden ○ Physiologische Dosen von Hydrocortison oder Äquivalent (definiert als ≤ 30 mg Hydrocortison oder ≤ 10 mg Prednisolon pro Tag) waren erlaubt 3) Lebendimpfstoffe (während und ≤ sechs Monate nach der Behandlung mit 5-FU) 4) Weitere systemische Chemotherapie, Immun- therapie, Radiotherapie, pflanzliche Arzneimittel oder andere Medikamente gegen die Tumoraktivität. Eine palliative Radiotherapie gegen periphere Knochenmetastasen war erlaubt 5) Andere Prüfpräparate <p>Mit Vorsicht anzuwendende Begleitmedikation: Während der Behandlung mit Zolbetuximab/Placebo:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Systemische Kortikosteroide 2) 5-HT₃-Blocker 3) NSAIDs <p>Während der Behandlung mit 5-FU:</p> <ol style="list-style-type: none"> 4) CYP2C9-Substrate 5) Metronidazol und Cimetidin

Studie	Interventionsarm: Zolbetuximab + Chemotherapie	Kontrollarm: Kombinations- chemotherapie	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
			6) Antiepileptika (Phenobarbital, Phenytoin, Primidon) Während der Behandlung mit Oxaliplatin 7) Arzneimittel mit bekannter QT-Zeit Verlängerung
<p>Quelle: (23-25, 50)</p> <p>a: Nach zwölf Behandlungen mit mFOLFOX6 können die Patienten die Behandlung mit 5-FU und Folinsäure nach Ermessen des Prüfarztes bis zum Erreichen der Kriterien für einen Abbruch der Studienmedikation fortsetzen.</p> <p>b: Spezifisch für Japan kann Levofolinat 200mg/m² anstelle von Folinsäure verabreicht werden.</p> <p>c Nach 8 Behandlungen mit CAPOX können die Studienteilnehmer weiterhin Capecitabin zweimal täglich an den Tagen 1 bis 14 eines jeden Zyklus nach Ermessen des Prüfarztes erhalten, solange bis die Kriterien für den Abbruch der Studienbehandlung erfüllt sind.</p> <p>Abkürzungen: 5-FU: 5-Fluorouracil; 5-HT₃: Serotonin 3; CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; C1D1: Zyklus 1 Tag 1; CYP2C9: Cytochrom P 450 2C9; EOX: Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin; GEJ: Gastroösophagealer Übergang; HT: Hydroxytryptamin; i.v.: Intravenös; mFOLFOX6: 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure NK: Neurokinin; NSAID: <i>Nonsteroidal anti-inflammatory drugs</i>; p.o.: Peroral .</p>			

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulation der Metaanalyse GLOW/FAST

Patientencharakteristika	Zolbetuximab + Chemotherapie N = 310	(Placebo +) Chemotherapie N = 311
Demographische Charakteristika		
Geschlecht n (%)		
Männlich	191 (61,6 %)	193 (62,1 %)
Weiblich	119 (38,4 %)	118 (37,9 %)
Alter (Jahre)		
n	310	311
Mittelwert (SD)	58,34 (11,79)	56,48 (12,62)
Median	60,0	58,0
Minimum - Maximum	22,0 – 82,0	21,0 – 83,0
Altersgruppe n (%)		
≥ 18 bis ≤ 64	210 (67,7 %)	220 (70,7 %)
≥ 65 bis < 85	100 (32,3 %)	91 (29,3 %)
Altersgruppe 1 n (%)		
≤ 65	220 (71,0 %)	228 (73,3 %)
> 65	90 (29,0 %)	83 (26,7 %)
Altersgruppe 2 n (%)		
≤ 75	297 (95,8 %)	297 (95,5 %)
> 75	13 (4,2 %)	14 (4,5 %)
Ethnische Zugehörigkeit n (%)		
1. Amerikanische Indianer oder Ureinwohner Alaskas	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
2. Asiatisch	158 (51,3 %)	158 (51,6 %)
3. Schwarz oder Afroamerikanisch	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
4. Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Insulaner	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
5. Kaukasisch	146 (47,4 %)	145 (47,4 %)
6. Andere	4 (1,3 %)	3 (1,0 %)
7. Fehlend	2	5
Größe (cm),		
n	309	308
Mittelwert (SD)	165,56 (9,21)	165,68 (8,55)
Median	165,4	165,5
Minimum, Maximum	145,0 - 196,0	141,5 - 189,0
Gewicht (kg)		
n	309	308
Mittelwert (SD)	63,08 (14,27)	60,89 (12,64)
Median	61,0	60,0
Minimum, Maximum	35,5 - 113,0	29,1 - 102,0

Patientencharakteristika	Zolbetuximab + Chemotherapie N = 310	(Placebo +) Chemotherapie N = 311
Demographische Charakteristika (Fortsetzung)		
BMI (kg/m ²) n (%)		
< 18,5	41 (13,3 %)	46 (14,9 %)
≥ 18,5 bis < 25	175 (56,6 %)	196 (63,6 %)
≥ 25 bis < 30	73 (23,6 %)	60 (19,5 %)
≥ 30	20 (6,5 %)	6 (1,9 %)
Fehlend	1	3
BSA (m ²)		
n	309	308
Mittelwert (SD)	1,69 (0,21)	1,66 (0,20)
Median	1,7	1,7
Minimum, Maximum	1,2 - 2,5	1,1 - 2,3
BSA (m ²) n (%)		
< 1,7	147 (47,6 %)	166 (53,9 %)
≥ 1,7	162 (52,4 %)	142 (46,1 %)
Fehlend	1	3
Baseline ECOG-PS n (%)		
0	128 (41,4 %)	124 (40,3 %)
≥ 1	181 (58,6 %)	184 (59,7 %)
Fehlend	1	3
Region n (%)		
Asien	157 (50,6 %)	158 (50,8 %)
Nicht-Asien	153 (49,4 %)	153 (49,2 %)
Anzahl der Organe mit Metastasen n (%)		
0-2	207 (66,8 %)	206 (66,2 %)
≥ 3	103 (33,2 %)	105 (33,8 %)
Vorherige Gastrektomie n (%)		
Ja	88 (28,4 %)	91 (29,3 %)
Nein	222 (71,6 %)	220 (70,7 %)
Quelle: (51)		
Abkürzungen: BMI: <i>Body Mass Index</i> ; BSA: Körperoberfläche (<i>body surface area</i>); n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>).		

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen in der Studie GLOW (ITT-Population)

Patientencharakteristika	Zolbetuximab + CAPOX N = 254	Placebo + CAPOX N = 253
Demographische Charakteristika		
Geschlecht n (%)		
Männlich	159 (62,6%)	156 (61,7 %)
Weiblich	95 (37,4 %)	97 (38,3 %)
Alter (Jahre)		
n	254	253
Mittelwert (SD)	58,56 (12,09)	56,67 (13,04)
Median	61,0	59,0
Minimum - Maximum	22,0 – 82,0	21,0 – 83,0
Altersgruppe n (%)		
≥ 18 bis ≤ 64	167 (65,7 %)	173 (68,4 %)
≥ 65 bis < 85	87 (34,3 %)	80 (31,6 %)
Altersgruppe 1 n (%)		
≤ 65	176 (69,3 %)	180 (71,1 %)
> 65	78 (30,7 %)	73 (28,9 %)
Altersgruppe 2 n (%)		
≤ 75	242 (95,3 %)	239 (94,5 %)
> 75	12 (4,7 %)	14 (5,5 %)
Ethnische Zugehörigkeit n (%)		
1. Amerikanischer Indianer oder Ureinwohner Alaskas	0	0
2. Asiatisch	158 (62,7 %)	158 (63,7 %)
3. Schwarz oder Afroamerikanisch	0	0
4. Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Insulaner	0	0
5. Kaukasisch	94 (37,3 %)	90 (36,3 %)
6. Andere	0	0
7. Nicht berichtet	2	5
Ethnizität n (%)		
1. Spanisch oder lateinamerikanisch	10 (4,0 %)	7 (2,8 %)
2. Nicht spanisch oder lateinamerikanisch	242 (96,0 %)	241 (97,2 %)
3. Nicht berichtet/unbekannt	2	5
Größe (cm),		
n	253	250
Mittelwert (SD)	164,66 (8,68)	165,11 (8,52)
Median	165,0	165,0
Minimum, Maximum	145,0 – 189,0	141,5 – 189,0

Patientencharakteristika	Zolbetuximab + CAPOX N = 254	Placebo + CAPOX N = 253
Demographische Charakteristika (Fortsetzung)		
Gewicht (kg)		
n	253	250
Mittelwert (SD)	61,60 (13,60)	60,17 (12,73)
Median	60,5	59,6
Minimum, Maximum	35,5 – 111,2	29,1 – 100,0
BMI (kg/m ²) n (%)		
< 18,5	38 (15,0 %)	42 (16,8 %)
≥ 18,5 bis < 25	145 (57,3 %)	154 (61,6 %)
≥ 25 bis < 30	59 (23,3 %)	49 (19,6 %)
≥ 30	11 (4,3 %)	5 (2,0 %)
Fehlend	1	3
BSA (m ²)		
n	253	250
Mittelwert (SD)	1,67 (0,20)	1,65 (0,20)
Median	1,7	1,6
Minimum, Maximum	1,2 – 2,3	1,1 – 2,3
BSA (m ²) n (%)		
< 1,7	134 (53,0 %)	146 (58,4 %)
≥ 1,7	119 (47,0 %)	104 (41,6 %)
Fehlend	1	3
Raucherhistorie n (%)		
Niemals	128 (51,2 %)	132 (53,0 %)
Aktuell	32 (12,8 %)	33 (13,3 %)
Ehemals	90 (36,0 %)	84 (33,7 %)
Fehlend	4	4
Baseline ECOG-PS n (%)		
0	108 (42,7 %)	108 (43,2 %)
≥ 1	145 (57,3 %)	142 (56,8 %)
fehlend	1	3
Region (IRT) n (%)		
Asien	157 (61,8 %)	158 (62,5 %)
Nicht-Asien	97 (38,2 %)	95 (37,5 %)
Anzahl der Organe mit Metastasen (IRT) n (%)		
0-2	189 (74,4 %)	188 (74,3 %)
≥ 3	65 (25,6 %)	65 (25,7 %)
Vorherige Gastrektomie (IRT) n (%)		
Ja	75 (29,5 %)	75 (29,6 %)
Nein	179 (70,5 %)	178 (70,4 %)

Patientencharakteristika	Zolbetuximab + CAPOX N = 254	Placebo + CAPOX N = 253
Medizinische Vorgeschichte		
Tumorlokalisierung bei Erstdiagnose 1. Adenokarzinom des Magens 2. Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs	219 (86,2 %) 35 (13,8 %)	209 (82,6 %) 44 (17,4 %)
Dauer (Tage) seit der Erstdiagnose n Mittelwert (SD) Median Minimum, Maximum	242 230,17 (461,97) 44,0 12 - 2396	246 243,02 (609,48) 43,5 2 - 6010
Tumorlokalisierung insgesamt n (%) Proximal Distal unbekannt	88 (34,6 %) 100 (39,4 %) 66 (26,0 %)	94 (37,2 %) 96 (37,9 %) 63 (24,9 %)
Tumorlokalisierung Magen n (%) n Proximal Distal Unbekannt	219 73 (33,3 %) 90 (41,1 %) 56 (25,6 %)	209 73 (34,9 %) 83 (39,7 %) 53 (25,4 %)
Tumorlokalisierung GEJ n (%) n Proximal Distal Unbekannt	35 15 (42,9 %) 10 (28,6 %) 10 (28,6 %)	44 21 (47,7 %) 13 (29,5 %) 10 (22,7 %)
Tumortyp n (%) Diffus Intestinal Gemischt Andere Unbekannt Fehlend	87 (34,4 %) 36 (14,2 %) 20 (7,9 %) 34 (13,4 %) 76 (30,0 %) 1	100 (39,5 %) 41 (16,2 %) 21 (8,3 %) 27 (10,7 %) 64 (25,3 %) 0
Klinisches Stadium (Primärtumor) n (%) TX T0 Tis T1 T1a T1b T2 T3 T4 T4a T4b	65 (25,6 %) 1 (0,4 %) 0 1 (0,4 %) 0 1 (0,4 %) 20 (7,9 %) 63 (24,8 %) 36 (14,2 %) 47 (18,5 %) 20 (7,9 %)	47 (18,6 %) 0 0 1 (0,4 %) 2 (0,8 %) 2 (0,8 %) 12 (4,7 %) 63 (24,9 %) 44 (17,4 %) 62 (24,5 %) 20 (7,9 %)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Patientencharakteristika	Zolbetuximab + CAPOX N = 254	Placebo + CAPOX N = 253
Medizinische Vorgeschichte (Fortsetzung)		
Lymphknoten Stadium (Primärtumor) n (%)		
NX	82 (32,3 %)	64 (25,3 %)
N0	23 (9,1 %)	25 (9,9 %)
N1	48 (18,9 %)	39 (15,4 %)
N2	45 (17,7 %)	51 (20,2 %)
N3	31 (12,2 %)	47 (18,6 %)
N3a	15 (5,9 %)	14 (5,5 %)
N3b	10 (3,9 %)	13 (5,1 %)
Fernmetastasen (Primärtumor) n (%)		
M0	59 (23,3 %)	56 (22,1 %)
M1	194 (76,7 %)	197 (77,9 %)
Fehlend	1	0
Metastasierter Tumor n (%)		
Ja	222 (87,4 %)	222 (87,7 %)
Nein	32 (12,6 %)	31 (12,3 %)
Lokalisierung der Metastasen n (%)		
Lymphknoten	131 (51,6 %)	119 (47,0 %)
Peritoneum	83 (32,7 %)	91 (36,0 %)
Leber	73 (28,7 %)	57 (22,5 %)
Eierstock	21 (8,3 %)	21 (8,3 %)
Knochen	18 (7,1 %)	26 (10,3 %)
Lunge	18 (7,1 %)	21 (8,3 %)
Bauchhöhle	16 (6,3 %)	9 (3,6 %)
Nebennierendrüse	12 (4,7 %)	10 (4,0 %)
Andere	11 (4,3 %)	19 (7,5 %)
Omentum	10 (3,9 %)	10 (4,0 %)
Pleura	8 (3,1 %)	4 (1,6 %)
Dickdarm	7 (2,8 %)	4 (1,6 %)
Becken	7 (2,8 %)	2 (0,8 %)
Magen	5 (2,0 %)	4 (1,6 %)
Mediastinum	3 (1,2 %)	3 (1,2 %)
Retroperitoneum	3 (1,2 %)	3 (1,2 %)
Dünndarm	3 (1,2 %)	1 (0,4 %)
Perikardium	2 (0,8 %)	1 (0,4 %)

Patientencharakteristika	Zolbetuximab + CAPOX N = 254	Placebo + CAPOX N = 253
Medizinische Vorgeschichte (Fortsetzung)		
Lokalisierung der Metastasen n (%) (Fortsetzung)		
Harnblase	2 (0,8 %)	0
Milz	1 (0,4 %)	3 (1,2 %)
Hoden	1 (0,4 %)	0
Gallengang	0	1 (0,4 %)
Speiseröhre	0	1 (0,4 %)
Niere	0	1 (0,4 %)
Nacken	0	1 (0,4 %)
Pankreas	0	5 (2,0 %)
Rektum	0	2 (0,8 %)
Haut	0	1 (0,4 %)
Vorgeschichte einer Helicobacter pylori Infektion n (%)		
Ja	44 (17,3 %)	35 (13,8 %)
Nein	102 (40,2 %)	114 (45,1 %)
Unbekannt	108 (42,5 %)	104 (41,1 %)
Barrett-Ösophagus diagnostiziert n (%)		
Ja	4 (1,6 %)	3 (1,2 %)
Nein	150 (59,1 %)	163 (64,4 %)
Unbekannt	100 (39,4 %)	87 (34,4 %)
CLDN18.2 Testergebnisse n (%)		
< 75 %	0	0
≥ 75 %	254 (100,0 %)	253 (100,0 %)
Nicht zutreffend	0	0
HER-Status n (%)		
Positiv	0	0
Negativ	254 (100,0 %)	253 (100,0 %)
Nicht zutreffend	0	0
Messbare Erkrankung (zentral) n (%)		
Ja	195 (76,8 %)	204 (80,6 %)
Nein	59 (23,2 %)	49 (19,4 %)
Messbare Erkrankung (lokal) n (%)		
Ja	206 (81,1 %)	209 (82,6 %)
Nein	48 (18,9 %)	44 (17,4 %)

Patientencharakteristika	Zolbetuximab + CAPOX N = 254	Placebo + CAPOX N = 253
<p>Quelle: (52)</p> <p>Abkürzungen: BMI: <i>Body Mass Index</i>; BSA: Körperoberfläche (<i>body surface area</i>); CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; CLDN18.2: Claudin18.2; ECOG-PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>; GEJ: Gastroösophagealer Übergang (<i>gastroesophageal junction</i>); HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; IRT: <i>Interactive Response Technology</i>; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>).</p>		

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen in der Studie FAST (mITT-Population)

Patientencharakteristika	Zolbetuximab + EOX N = 56	EOX N = 58
Demographische Charakteristika		
Geschlecht n (%)		
Männlich	32 (57,1 %)	37 (63,8 %)
Weiblich	24 (42,9 %)	21 (36,2 %)
Alter (Jahre)		
n	56	58
Mittelwert (SD)	57,34 (10,36)	55,66 (10,63)
Median	58,5	57,0
Minimum - Maximum	32,0 - 77,0	24,0 - 73,0
Altersgruppe n (%)		
≥ 18 bis ≤ 64	43 (76,8 %)	47 (81,0 %)
≥ 65 bis < 85	13 (23,2 %)	11 (19,0 %)
Altersgruppe 1 n (%)		
≤ 65	44 (78,6 %)	48 (82,8 %)
> 65	12 (21,4 %)	10 (17,2 %)
Altersgruppe 2 n (%)		
≤ 75	55 (98,2 %)	58 (100,0 %)
> 75	1 (1,8 %)	0
Ethnische Zugehörigkeit n (%)		
1. Kaukasisch	52 (92,9 %)	55 (94,8 %)
2. Afro-Amerikanisch	0	0
3. Asiatisch	0	0
4. Amerikanischer Indianer oder Ureinwohner Alaskas	0	0
5. Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Insulaner	0	0
6. Andere	4 (7,1 %)	3 (5,2 %)
Größe (cm),		
n	56	58
Mittelwert (SD)	169,61 (10,45)	168,17 (8,30)
Median	170,0	168,0
Minimum, Maximum	150,0 - 196,0	146,0 - 185,0
Gewicht (kg)		
n	56	58
Mittelwert (SD)	69,75 (15,41)	64,02 (11,87)
Median	68,0	63,0
Minimum, Maximum	46,0 - 113,0	41,0 - 102,0

Patientencharakteristika	Zolbetuximab + EOX N = 56	EOX N = 58
Demographische Charakteristika (Fortsetzung)		
BMI (kg/m ²) n (%)		
< 18,5	3 (5,4 %)	4 (6,9 %)
≥ 18,5 bis < 25	30 (53,6 %)	42 (72,4 %)
≥ 25 bis < 30	14 (25,0 %)	11 (19,0 %)
≥ 30	9 (16,1 %)	1 (1,7 %)
BSA (m ²)		
N	56	58
Mittelwert (SD)	1,80 (0,22)	1,72 (0,18)
Median	1,8	1,7
Minimum, Maximum	1,4 - 2,5	1,4 - 2,2
BSA (m ²) n (%)		
< 1,7	13 (23,2 %)	20 (34,5 %)
≥ 1,7	43 (76,8 %)	38 (65,6 %)
Baseline ECOG-PS n (%)		
0	20 (35,7 %)	16 (27,6 %)
≥ 1	36 (64,3 %)	42 (72,4 %)
Anzahl der Organe mit Metastasen n (%)		
0-2	18 (32,1 %)	18 (31,0 %)
≥ 3	38 (67,9 %)	40 (69,0 %)
Vorherige Gastrektomie n (%)		
Ja	13 (23,2 %)	16 (27,6 %)
Nein	43 (76,8 %)	42 (72,4 %)
Medizinische Vorgeschichte		
Tumorlokalisation bei Erstdiagnose n (%)		
GEJ	7 (12,5 %)	9 (15,5 %)
Magenkarzinom	5 (8,9 %)	5 (8,6 %)
Distales Ösophaguskarzinom	1 (1,8 %)	3 (5,2 %)
Subcardia Karzinom	1 (1,8 %)	1 (1,7 %)
Fehlend	1	1
Magen	49 (87,5 %)	49 (84,5 %)
Antrum	6 (10,7 %)	12 (20,7 %)
Corpus	39 (69,6 %)	34 (58,6 %)
Fundus	7 (12,5 %)	6 (10,3 %)
Pylorus	4 (7,1 %)	8 (13,8 %)

Patientencharakteristika	Zolbetuximab + EOX N = 56	EOX N = 58
Medizinische Vorgeschichte (Fortsetzung)		
Dauer (Monate) seit der Erstdiagnose		
n	56	58
Mittelwert (SD)	4,93 (13,30)	4,07 (5,70)
Median	1,6	1,5
Minimum, Maximum	0,4 - 96,0	0,4 - 24,1
Tumortyp n (%)		
Diffus	30 (53,6 %)	27 (46,6 %)
Intestinal	13 (23,2 %)	15 (25,9 %)
Gemischt	8 (14,3 %)	9 (15,5 %)
Siegelringzellkarzinom	0	1 (1,7 %)
Unbekannt	5 (8,9 %)	6 (10,3 %)
Klinisches Stadium (Primärtumor) n (%)		
TX	7 (12,5 %)	6 (10,3 %)
T1	1 (1,8 %)	1 (1,7 %)
T2	0	3 (5,2 %)
T3	15 (26,8 %)	15 (25,9 %)
T4	32 (57,1 %)	32 (55,2 %)
T4a	1 (1,8 %)	1 (1,7 %)
Lymphknoten Stadium bei Erstdiagnose (Primärtumor) n (%)		
NX	11 (19,6 %)	15 (26,3 %)
N0	9 (16,1 %)	4 (7,0 %)
N1	15 (26,8 %)	17 (29,8 %)
N2	16 (28,6 %)	19 (33,3 %)
N3	4 (7,1 %)	2 (3,5 %)
N3a	1 (1,8 %)	0
Fehlend	0	1
Fernmetastasen bei Erstdiagnose (Primärtumor) n (%)		
MX	1 (1,8 %)	1 (1,7 %)
M0	8 (14,3 %)	13 (22,4 %)
M1	46 (82,1 %)	43 (74,1 %)
M2	1 (1,8 %)	1 (1,7 %)
Ausmaß der Erkrankung bei Studieneintritt n (%)		
Lokal fortgeschritten	1 (1,8 %)	3 (5,2 %)
Metastasiert	55 (98,2 %)	55 (94,8 %)

Patientencharakteristika	Zolbetuximab + EOX N = 56	EOX N = 58
Medizinische Vorgeschichte (Fortsetzung)		
Anzahl der Metastasen bei Studieneintritt n (%)	56	58
Mittelwert (SD)	3,29 (1,42)	3,14 (1,36)
Median	3,0	3,0
Min - Max	1,0 - 7,0	1,0 - 7,0
Lokalisierung der Metastasen n (%)		
Lymphknoten	45 (80,4 %)	45 (77,6 %)
Andere	38 (67,9 %)	36 (62,1 %)
Primärer Tumor	37 (66,1 %)	38 (65,5 %)
Leber	17 (30,4 %)	20 (34,5 %)
Peritoneale Karzinomatose	16 (28,6 %)	18 (31,0 %)
Lunge	12 (21,4 %)	8 (13,8 %)
CLDN18.2 Testergebnisse n (%)*		
2+	14 (25,0 %)	18 (31,0 %)
3+	42 (75,0 %)	40 (69,0 %)
CLDN18.2 Testergebnisse n (%)*		
< 70 %	0	0
≥ 70 %	56 (100,0 %)	58 (100,0 %)
HER2-Status n (%)		
Negativ	6 (10,7 %)	7 (12,1 %)
Nicht bestimmt	50 (89,3 %)	50 (86,2 %)
Unbekannt	0	1 (1,7 %)
Messbare Erkrankung n (%)		
Ja	43 (76,8 %)	44 (75,9 %)
Nein	13 (23,2 %)	14 (24,1 %)
<p>Quelle: (53)</p> <p>* Anmerkung zum Ausmaß der CLDN18.2 Expression: Die Patienten der Studie GLOW wurden mit dem Ventana CLDN18 (43-14A) RxDx Assay mit einem Cut-off Wert von 75 % auf CLDN18.2-Positivität getestet. In der Studie FAST wurde der CLAUDETECT 18.2 Assay mit einem Cut-off Wert von 70 % angewendet. Eine Analyse des Bewertungsalgorithmus des Ventana CLDN18 (43-14A) RxDx Assays im Vergleich zu CLAUDETECT 18.2 Assay bzw. bezüglich der Cut-off Werte bei 60 Patienten mit Adenokarzinom des Magens oder des GEJ ergab, dass anhand des Cut-off Wertes von 75 % eine ähnliche Patientenpopulation identifiziert werden kann wie mit dem CLAUDETECT 18.2 Assay (Cut-off 70 %) (22). Insofern ist bezüglich der CLDN18.2 Expression von einem vergleichbaren Patientenkollektiv der Studien GLOW und FAST auszugehen.</p> <p>Abkürzungen: BSA: Körperoberfläche (<i>body surface area</i>); CLDN18.2: Claudin18.2; EOX: Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin; GEJ: Gastroösophagealer Übergang (<i>gastroesophageal junction</i>); HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; IRT: <i>Interactive Response Technology</i>; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>).</p>		

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation in der Studie SPOTLIGHT (ITT-Population, nur ergänzende Darstellung der Studie für die vorliegende Nutzenbewertung)

Patientencharakteristika	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 283	Placebo + mFOLFOX6 N = 282
Demographische Charakteristika		
Geschlecht n (%)		
Männlich	176 (62,2 %)	175 (62,1 %)
Weiblich	107 (37,8 %)	107 (37,9 %)
Alter (Jahre)		
n	283	282
Mittelwert (SD)	59,74 (11,75)	58,77 (12,96)
Median	62,0	60,0
Minimum - Maximum	27,0 – 83,0	20,0 – 86,0
Altersgruppe n (%)		
≥ 18 bis ≤ 64	171 (60,4 %)	174 (61,7 %)
≥ 65 bis < 85	112 (39,6 %)	106 (37,6 %)
≥ 85	0	2 (0,7 %)
Altersgruppe 1 n (%)		
≤ 65	181 (64,0 %)	181 (64,2 %)
> 65	102 (36,0 %)	101 (35,8 %)
Altersgruppe 2 n (%)		
≤ 75	267 (94,3 %)	260 (92,2 %)
> 75	16 (5,7 %)	22 (7,8 %)
Ethnische Zugehörigkeit n (%)		
1. Amerikanische Indianer oder Ureinwohner Alaskas	9 (3,4 %)	8 (3,2 %)
2. Asiatisch	96 (36,8 %)	97 (38,3 %)
3. Schwarz oder Afroamerikanisch	5 (1,9 %)	2 (0,8 %)
4. Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Insulaner	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
5. Kaukasisch	140 (53,6 %)	134 (53,0 %)
6. Andere	11 (4,2 %)	12 (4,7 %)
7. Nicht berichtet	22	29
Ethnizität n (%)		
1. Spanisch oder lateinamerikanisch	36 (13,8 %)	37 (14,8 %)
2. Nicht spanisch oder lateinamerikanisch	225 (86,2 %)	213 (85,2 %)
3. Nicht berichtet/unbekannt	22	32
Größe (cm),		
n	279	277
Mittelwert (SD)	167,17 (9,25)	166,87 (10,33)
Median	168,0	167,5
Minimum, Maximum	145,0 – 188,0	143,0 – 196,0

Patientencharakteristika	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 283	Placebo + mFOLFOX6 N = 282
Demographische Charakteristika (Fortsetzung)		
Gewicht (kg)		
n	279	278
Mittelwert (SD)	64,66 (14,47)	65,43 (16,39)
Median	63,0	64,8
Minimum, Maximum	38,0 – 110,6	28,5 – 128,3
BMI (kg/m ²) n (%)		
< 18,5	34 (12,2 %)	27 (9,7 %)
≥ 18,5 bis < 25	168 (60,2 %)	169 (61,0 %)
≥ 25 bis < 30	61 (21,9 %)	61 (22,0 %)
≥ 30	16 (5,7 %)	20 (7,2 %)
Fehlend	4	5
BSA (m ²)		
n	279	277
Mittelwert (SD)	1,73 (0,23)	1,74 (0,25)
Median	1,7	1,7
Minimum, Maximum	1,2 – 2,4	1,1 – 2,5
BSA (m ²) n (%)		
< 1,7	128 (45,9 %)	127 (45,8 %)
≥ 1,7	151 (54,1 %)	150 (54,2 %)
Fehlend	4	5
Raucherhistorie n (%)		
Niemals	142 (50,5 %)	137 (48,9 %)
Aktuell	26 (9,3 %)	25 (8,9 %)
Ehemals	113 (40,2 %)	118 (42,1 %)
Fehlend	2	2
Baseline ECOG-PS n (%)		
0	125 (44,8 %)	115 (41,4 %)
≥ 1	154 (55,2 %)	163 (58,6 %)
Fehlend	4	4
Region (IRT) n (%)		
Asien	88 (31,1 %)	89 (31,6 %)
Nicht-Asien	195 (68,9 %)	193 (68,4 %)
Anzahl der Organe mit Metastasen (IRT) n (%)		
0-2	219 (77,4 %)	219 (77,7 %)
≥ 3	64 (22,6 %)	63 (22,3 %)
Vorherige Gastrektomie (IRT) n (%)		
Ja	84 (29,7 %)	82 (29,1 %)
Nein	199 (70,3 %)	200 (70,9 %)

Patientencharakteristika	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 283	Placebo + mFOLFOX6 N = 282
Medizinische Vorgeschichte		
Tumorlokalisation bei Erstdiagnose 1. Adenokarzinom des Magens 2. Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs	219 (77,4 %) 64 (22,6 %)	210 (74,5 %) 72 (25,5 %)
Dauer (Tage) seit der Erstdiagnose n Mittelwert (SD) Median Minimum, Maximum	273 270,36 (478,45) 56,0 2 - 3010	275 297,63 (675,21) 56,0 7 – 5.366
Tumorlokalisation insgesamt n (%) Proximal Distal Unbekannt Fehlend	103 (36,8 %) 110 (39,3 %) 67 (23,9 %) 3	85 (30,2 %) 118 (42,0 %) 78 (27,8 %) 1
Tumorlokalisation Magen n (%) n Proximal Distal Unbekannt Fehlend	219 73 (33,6 %) 91 (41,9 %) 53 (24,4 %) 2	210 59 (28,1 %) 87 (41,4 %) 64 (30,5 %) 0
Tumorlokalisation GEJ n (%) n Proximal Distal Unbekannt Fehlend	64 30 (47,6 %) 19 (30,2 %) 14 (22,2 %) 1	72 26 (36,6 %) 31 (43,7 %) 14 (19,7 %) 1
Tumortyp n (%) Diffus Intestinal Gemischt Andere Unbekannt Fehlend	82 (29,1 %) 70 (24,8 %) 31 (11,0 %) 50 (17,7 %) 49 (17,4 %) 1	117 (42,1 %) 66 (23,7 %) 13 (4,7 %) 42 (15,1 %) 40 (14,4 %) 4

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Patientencharakteristika	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 283	Placebo + mFOLFOX6 N = 282
Medizinische Vorgeschichte (Fortsetzung)		
Klinisches Stadium (Primärtumor) n (%)		
TX	62 (22,1 %)	46 (16,4 %)
T0	0	0
Tis	1 (0,4 %)	2 (0,7 %)
T1	2 (0,7 %)	4 (1,4 %)
T1a	2 (0,7 %)	1 (0,4 %)
T1b	2 (0,7 %)	6 (2,1 %)
T2	15 (5,3 %)	16 (5,7 %)
T3	86 (30,6 %)	98 (34,9 %)
T4	32 (11,4 %)	35 (12,5 %)
T4a	56 (19,9 %)	56 (19,9 %)
T4b	23 (8,2 %)	17 (6,0 %)
Fehlend	2	1
Lymphknoten Stadium (Primärtumor) n (%)		
NX	66 (23,7 %)	60 (21,4 %)
N0	40 (14,3 %)	38 (13,6 %)
N1	56 (20,1 %)	66 (23,6 %)
N2	44 (15,8 %)	51 (18,2 %)
N3	42 (15,1 %)	32 (11,4 %)
N3a	17 (6,1 %)	19 (6,8 %)
N3b	14 (5,0 %)	14 (5,0 %)
Fehlend	4	2
Fernmetastasen (Primärtumor) n (%)		
M0	85 (30,4 %)	70 (24,8 %)
M1	195 (69,6 %)	212 (75,2 %)
Fehlend	3	0
Metastasierter Tumor n (%)		
Ja	239 (84,5 %)	238 (84,4 %)
Nein	44 (15,5 %)	44 (15,6 %)

Patientencharakteristika	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 283	Placebo + mFOLFOX6 N = 282
Medizinische Vorgeschichte (Fortsetzung)		
Lokalisierung der Metastasen n (%)		
Lymphknoten	101 (35,7 %)	109 (38,7 %)
Peritoneum	94 (33,2 %)	76 (27,0 %)
Leber	62 (21,9 %)	75 (26,6 %)
Lunge	36 (12,7 %)	33 (11,7 %)
Knochen	28 (9,9 %)	23 (8,2 %)
Andere	23 (8,1 %)	17 (6,0 %)
Bauchhöhle	19 (6,7 %)	17 (6,0 %)
Eierstock	16 (5,7 %)	19 (6,7 %)
Omentum	10 (3,5 %)	12 (4,3 %)
Nebennierendrüse	7 (2,5 %)	6 (2,1 %)
Retroperitoneum	7 (2,5 %)	9 (3,2 %)
Mediastinum	5 (1,8 %)	2 (0,7 %)
Magen	5 (1,8 %)	5 (1,8 %)
Pleura	4 (1,4 %)	5 (1,8 %)
Brustkorb	4 (1,4 %)	1 (0,4 %)
Speiseröhre	3 (1,1 %)	4 (1,4 %)
Rektum	3 (1,1 %)	0
Milz	2 (0,7 %)	3 (1,1 %)
Becken	2 (0,7 %)	3 (1,1 %)
Bauchspeicheldrüse	2 (0,7 %)	4 (1,4 %)
Niere	2 (0,7 %)	0
Herz	2 (0,7 %)	1 (0,4 %)
Dickdarm	2 (0,7 %)	3 (1,1 %)
Harnblase	1 (0,4 %)	0
Pericardium	1 (0,4 %)	0
Haut	1 (0,4 %)	0
Brust	1 (0,4 %)	0
Gehirn	0	1 (0,4 %)
Gallenblase	0	1 (0,4 %)
Nacken	0	1 (0,4 %)
Vorgeschichte einer Helicobacter pylori Infektion n (%)		
Ja	31 (11,0 %)	45 (16,0 %)
Nein	139 (49,1 %)	136 (48,2 %)
Unbekannt	113 (39,9 %)	101 (35,8 %)
Barrett-Ösophagus diagnostiziert n (%)		
Ja	7 (2,5 %)	11 (3,9 %)
Nein	166 (58,7 %)	173 (61,3 %)
Unbekannt	110 (38,9 %)	98 (34,8 %)
CLDN18.2 Testergebnisse n (%)		
< 75 %	0	0
≥ 75 %	283 (100,0 %)	282 (100,0 %)
Nicht zutreffend	0	0

Patientencharakteristika	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 283	Placebo + mFOLFOX6 N = 282
Medizinische Vorgeschichte (Fortsetzung)		
HER2-Status n (%)		
Positiv	0	0
Negativ	283 (100,0 %)	282 (100,0 %)
Nicht zutreffend	0	0
Messbare Erkrankung (zentral) n (%)		
Ja	211 (74,6 %)	210 (74,5 %)
Nein	72 (25,4 %)	72 (25,5 %)
Messbare Erkrankung (lokal) n (%)		
Ja	235 (83,0 %)	227 (80,5 %)
Nein	48 (17,0 %)	55 (19,5 %)
Quelle: (54)		
Abkürzungen: BMI: <i>Body Mass Index</i> ; BSA: Körperoberfläche (<i>body surface area</i>); CLDN18.2: Claudin18.2; ECOG-PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> ; GEJ: Gastroösophagealer Übergang (<i>gastroesophageal junction</i>); HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; IRT: <i>Interactive Response Technology</i> ; mFOLFOX6: 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>).		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

4.3.1.2.1.1 Studie GLOW

Fragestellung

Die Studie GLOW ist eine internationale, multizentrische, randomisierte placebo-kontrollierte doppelblinde Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit von Zolbetuximab in Kombination mit CAPOX im Vergleich zu Placebo in Kombination mit CAPOX als Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem

HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN18.2-positiv sind, untersucht.

Zeitraum und eingeschlossene Patienten

Zwischen dem Studienstart (28. November 2018) und dem 12. Januar 2024 (finaler Datenschnitt) gaben insgesamt 2.333 Patienten ihre Einwilligung zur Studienteilnahme ab. Davon wurden 1.826 (78,3 %) aufgrund der Einschlusskriterien ausgeschlossen oder zogen ihre Einwilligung zurück. Zum überwiegenden Teil wurden Patienten aufgrund eines nicht den Einschlusskriterien entsprechenden Biomarkerstatus ausgeschlossen. Insgesamt wurden somit 507 (21,7 %) Patienten in die Studie eingeschlossen (254 Patienten in den Zolbetuximab-Arm [Zolbetuximab + CAPOX] und 253 Patienten in den Kontrollarm [Placebo + CAPOX]). Von diesen Patienten erhielten insgesamt 503 Patienten (254 Patienten im Zolbetuximab-Arm und 249 Patienten im Kontrollarm) mindestens eine Dosis der Studienmedikation Zolbetuximab in Kombination mit CAPOX bzw. Placebo + CAPOX. Die Studie GLOW wurde an 176 Studienzentren in 18 Ländern durchgeführt.

Die beiden Behandlungsarme umfassten erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore eine positive CLDN18.2 Expression und einen negativen HER2-Status aufwiesen. Eine CLDN18.2-Positivität war definiert als Tumore, welche CLDN18.2 in ≥ 75 % der Tumorzellen exprimierten. Es wurden Patienten mit *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG-PS) von 0 oder 1 in die Studie eingeschlossen. Die Patienten durften keine Behandlung mit einer vorherigen systemischen Chemotherapie erhalten haben, mit Ausnahme einer adjuvanten oder neoadjuvanten Behandlung, die mindestens sechs Monate vor Beginn der Studienmedikation abgeschlossen worden war.

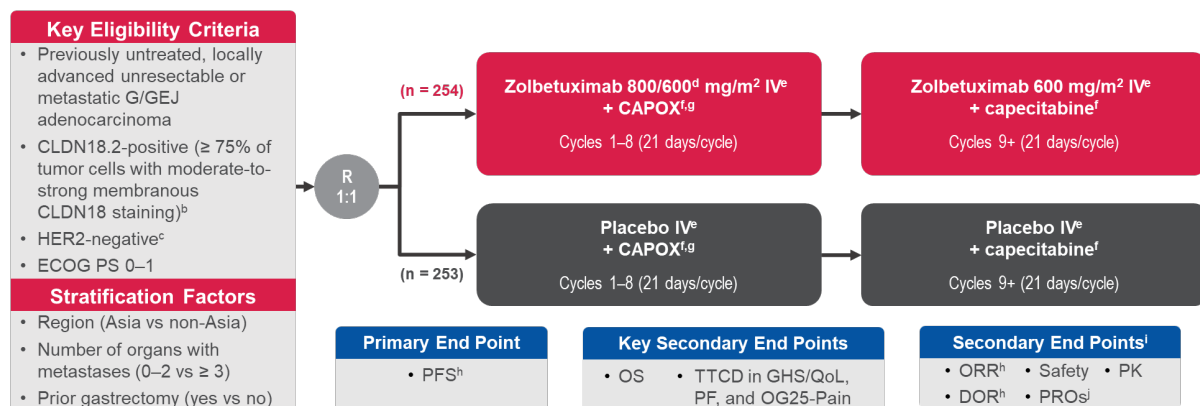


Abbildung 2: Schema der Studie GLOW

Abkürzungen: BID: twice a day; CAPOX: Capecitabine + Oxaliplatin regimen; CLDN18: Claudin18; CLDN18.2: Claudin18 isoform; DOR: Duration of response; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G/GEJ: Gastric/gastroesophageal junction; GHS: Global health status; HER2: Human epidermal growth factor receptor 2; IHC: Immunohistochemistry; IRC: Independent review committee; IV: Intravenous; ORR: Objective response rate; OS: Overall survival; PF: Physical functioning; PFS: Progression-free survival; PK: Pharmacokinetics; PRO: Patient-reported outcome; R: Randomized; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; q3w: every three weeks; QoL: Quality of life; TTCD: Time to confirmed deterioration

Quelle: modifiziert nach (28)

Randomisierung/Stratifizierung

Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1 auf die zwei Arme (Arm A: Zolbetuximab in Kombination mit CAPOX; Arm B: Placebo in Kombination mit CAPOX) durch ein *Interactive Response Technology* (IRT)-System randomisiert.

Stratifiziert wurden die Patienten nach

- Region (Asien vs. nicht-Asien)
- Anzahl der Organe mit Metastasen (0 bis 2 vs. ≥ 3)
- Vorherige Gastrektomie (ja vs. nein)

Studienmedikation

Zolbetuximab oder Placebo in Kombination mit CAPOX

Zolbetuximab bzw. Placebo wird in einem 21-tägigen Zyklus in einer Initialdosis von 800 mg/m² KOF zu Zyklus 1 Tag 1 gefolgt von 600 mg/m² in allen nachfolgenden Zyklen verabreicht. Die Infusionsdauer für Zolbetuximab beträgt mind. zwei Stunden und sollte vor der Behandlung mit CAPOX verabreicht werden. Eine Dosisreduktion von Zolbetuximab war nicht gestattet, eine Dosisverzögerung für maximal sieben Tage war jedoch möglich. Wird die Behandlung mit Zolbetuximab/Placebo verzögert, sollte auch die Verabreichung von CAPOX/Capecitabin zur gleichen Zeit verzögert werden. Diese kann wieder aufgenommen werden, wenn die Verabreichung von Zolbetuximab/Placebo wieder aufgenommen wurde, es sei denn, es liegen andere Gründe vor, die eine weitere Verzögerung von CAPOX/Capecitabin nach dem Ermessen des Prüfarztes rechtfertigen.

Die Patienten erhielten in Kombination mit Zolbetuximab insgesamt bis zu acht Behandlungen mit CAPOX als intravenöse Infusion alle drei Wochen an Tag 1 (Oxaliplatin) bzw. als Tablette zur oralen Einnahme an Tag 1 – Tag 14 (Capecitabin) über maximal acht Zyklen. Die CAPOX-Behandlung setzte sich aus zwei Einzelkomponenten zusammen:

- Capecitabin als orale Tabletten in einer Dosierung von 2.000 mg/m² KOF pro Tag, aufgeteilt in 1.000 mg/m² KOF zweimal täglich
- Oxaliplatin als intravenöse Infusion in einer Dosierung von 130 mg/m² KOF über einen Zeitraum von zwei Stunden

Nach acht Behandlungen mit CAPOX können die Studienteilnehmer weiterhin Capecitabin zweimal täglich an den Tagen 1 bis 14 eines jeden Zyklus nach Ermessen des Prüfarztes erhalten, solange bis die Kriterien für den Abbruch der Studienbehandlung erfüllt sind.

Eine Dosisverzögerung der CAPOX-Behandlung für maximal sieben Tage war zulässig. Wenn die CAPOX-Behandlung mehr als sieben Kalendertage verzögert wird, sollte sie bei der nächsten geplanten Zolbetuximab/Placebo-Behandlung, d. h. am Tag 1 des nächsten Zyklus, verabreicht werden. Der Zeitpunkt der nachfolgenden Dosen sollte anhand des Datums der letzten Dosisverabreichung geplant werden.

Eine Dosisreduktion der Einzelkomponenten war nach der ersten Gabe in Abhängigkeit von Art und Schwere der auftretenden Toxizität entsprechend dem Protokoll erlaubt.

Endpunkte und Erhebung

Primärer Endpunkt war das PFS (erhoben durch ein IRC), definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Eintreten einer radiologischen Krankheitsprogression (gemäß RECIST Version 1.1), beurteilt durch ein verblindetes IRC, oder bis zum Tod aus jeglichem Grund.

Die sekundären Endpunkte der Studie umfassten das Gesamtüberleben, die Gesamtansprechrate (*Objective response rate*, ORR), die Dauer des Ansprechens (*Duration of response*, DOR), Sicherheit und Verträglichkeit, Lebensqualität/PRO (EORTC QLQ-C30; -QLQ-OG25 und -QLQ-STO22), Schmerzintensität anhand der NRS und EQ-5D-5L. Explorative Endpunkte umfassten insbesondere die Zeit bis zur Krankheitsprogression (*Time to confirmed deterioration*, TTP), das progressionsfreie Überleben nach anschließender Krebstherapie (PFS2) und die Krankheitskontrollrate (*Disease control rate*, DCR).

Endpunkte zur Wirksamkeit werden bei Screening (innerhalb 28 Tage vor der Randomisierung) und alle neun Wochen (\pm sieben Tage) für die ersten 54 Wochen und nachfolgend alle zwölf Wochen (\pm sieben Tage) erhoben. Jeweils 30 Tage und 90 Tage (\pm sieben Tage) nach Einnahme der letzten Studienmedikation erfolgte eine Sicherheitsnachbeobachtung. Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden ebenfalls bis zur letzten Einnahme der Studienmedikation sowie zum Zeitpunkt der 30- und 90 Tage Sicherheitsnachbeobachtung erhoben. Nach einer Krankheitsprogression wurden die Patienten im Rahmen der Langzeit-Nachbeobachtung mindestens alle zwölf Wochen gemäß lokaler Richtlinien weiter beobachtet, um nachfolgende Therapien, ein Fortschreiten der Erkrankung nach einer weiteren Anti-Krebs-Therapie (PFS2) und den Überlebensstatus zu erheben. Nach Erreichen des PFS2 oder nach Beginn einer weiteren Anti-Krebs-Therapie traten die Patienten in die Überlebensnachbeobachtung ein, diese erfolgte alle zwölf Wochen bis zum Tod.

Statistische Methoden und Fallzahlplanung

Für die Studie GLOW waren eine finale Analyse für den primären Endpunkt PFS sowie eine Interimsanalyse und eine finale Analyse für das OS geplant.

Die finale Analyse des primären Endpunktes PFS war bei 300 PFS-Ereignissen geplant. Insgesamt sollten ca. 500 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Bei einem angenommenen HR von 0,67 (Annahme eines medianen PFS von 9 Monaten im Zolbetuximab-Arm und sechs Monaten im Kontrollarm) und den geplanten 300 PFS-Ereignissen bei finaler Analyse resultierte somit eine Power von 93,4 % bei einer einseitigen Typ-I-Fehlerrate von

0,025. Die Interimsanalyse für das OS war zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse vorgesehen. Die finale OS-Analyse ist bei Auftreten von 386 Todesfällen geplant. Die angestrebten OS -Ereignisse sollen eine Power von 80 % ermöglichen, um einen Unterschied im OS zwischen dem Kontrollarm (Annahme eines medianen OS von 14,7 Monaten) und dem Interventionsarm (Annahme eines medianen OS von 11 Monaten (HR = 0,75)) bei einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 zu zeigen.

Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts (07.10.2022) waren insgesamt 309 PFS-Ereignisse eingetreten und die finale Analyse des PFS sowie die OS-Interimsanalyse wurden durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt waren 318 von 386 OS-Ereignisse für die finale OS-Analyse aufgetreten. Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts am 12.01.2024 waren 387 OS-Ereignisse aufgetreten.

Tabelle 4-16: Analyse-Zeitpunkte für PFS und OS – GLOW

Typ der Analyse	Anzahl erfolgter Ereignisse	Anzahl benötigter Ereignisse
PFS (IRC)		
Finale Analyse	309 PFS-Ereignisse	300 PFS-Ereignisse
OS		
Interimsanalyse	318 OS-Ereignisse	300 PFS-Ereignisse
Finale Analyse	387 OS-Ereignisse	386 OS-Ereignisse
Quelle: (27)		
Abkürzungen: IRC: <i>Independent Review Committee</i> ; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben.		

Charakterisierung der Studienpopulation

Patientenfluss

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts vom 12.01.2024 erhielten noch 24 Patienten im Zolbetuximab-Arm (9,4 %) und 22 Patienten im Kontrollarm (8,7 %) eine Behandlung mit der Studienmedikation. Im Interventionsarm brachen 90,6 % der Patienten die Behandlung mit beiden Komponenten ab, im Kontrollarm lag der Anteil bei 91,3 %. Der häufigste Grund für einen Behandlungsabbruch war in beiden Armen mit 43,7 % (111 Patienten; Zolbetuximab + CAPOX) bzw. 60,9 % (154 Patienten; Placebo + CAPOX) eine Krankheitsprogression. Der Anteil der Patienten, die die Studie aufgrund einer Krankheitsprogression abgebrochen haben, war im Kontrollarm deutlich höher.

Tabelle 4-17: Patientenfluss nach Behandlungsarmen in der Studie GLOW (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024)

	Zolbetuximab + CAPOX (N = 254) n (%)	Placebo + CAPOX (N = 253) n (%)
Patienten mit Behandlungsabbruch (beider Komponenten)		
Ja	230 (90,6)	231 (91,3)
Nein	24 (9,4)	22 (8,7)
Primärer Grund für den Abbruch der Studienmedikation		
Unerwünschtes Ereignis	30 (11,8)	16 (6,3)
Tod	24 (9,4)	20 (7,9)
<i>Lost to Follow-up</i>	1 (0,4)	1 (0,4)
Andere Gründe	32 (12,6)	23 (9,1)
Krankheitsprogression	111 (43,7)	154 (60,9)
Protokollverletzung	2 (0,8)	1 (0,4)
Zurückgezogene Einwilligung	39 (15,4)	23 (9,1)
Quelle: (52)		
Abkürzungen: CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse.		

Behandlungs- und Beobachtungsdauern

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts lag die mediane Behandlungsdauer bei 134,0 Tagen mit Zolbetuximab und bei 123,0 bis 141,0 Tagen mit CAPOX im Zolbetuximab + CAPOX-Arm. Im Kontrollarm lag die mediane Behandlungsdauer bei 148,5 Tagen mit Placebo und bei 119,5 bis 143,5 Tagen mit CAPOX.

Die Nachbeobachtung der Patienten hinsichtlich der einzelnen Endpunkte war zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Beim Gesamtüberleben lag die mediane Beobachtungsdauer im Zolbetuximab + CAPOX-Arm bei 12,3 Monaten, im Kontrollarm bei 10,9 Monaten.

Die Nachbeobachtung der Patienten hinsichtlich der einzelnen Endpunkte war zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

Tabelle 4-18: Behandlungs- und Beobachtungsdauer in der Studie GLOW (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024), ITT- bzw. SAF-Population

Studie GLOW	Zolbetuximab + CAPOX		Placebo + CAPOX	
	N	Median (Q1; Q3) Mittelwert (SD) Min./Max.	N	Median (Q1; Q3) Mittelwert (SD) Min./Max.
Dauer der Behandlung mit der Studienmedikation (Tage) – SAF-Population				
Zolbetuximab/Placebo	252	134,0 (n.°d.) 223,7 (258,6) 1/1.395	250	148,5 (n.°d.) 187,7 (176,4) 1/987
Oxaliplatin	249	123,0 (n.°d.) 110,1 (62,02) 1/240	250	119,5 (n.°d.) 110,5 (58,85) 1/223
Capecitabin	247	141,0 (n.°d.) 212,7 (230,4) 1/1.177	250	143,5 (n.°d.) 179,6 (159,9) 1/1.001
Beobachtungsperioden (Monate)				
Gesamtüberleben – ITT-Population	254	12,3 (6,4; 22,6) 15,1 (11,03) 0/50	253	10,9 (5,5; 18,6) 13,2 (9,92) 0/49
Progressionsfreies Überleben (IRC) – ITT-Population	254	6,1 (2,7; 10,3) 8,4 (8,64) 0/46	253	6,0 (2,7; 8,3) 6,9 (6,14) 0/38
Progressionsfreies Überleben (INV) – ITT-Population	254	5,9 (2,3; 10,2) 8,2 (8,45) 0/43	253	5,3 (3,0; 8,3) 6,7 (5,88) 0/32
EORTC QLQ-C30 – ITT-Population	252	6,2 (2,8; 10,8) 8,6 (8,88) 0/46	249	6,5 (3,4; 10,2) 7,6 (6,09) 0/32
EORTC QLQ-OG25 – ITT-Population	252	6,2 (2,8; 10,8) 8,6 (8,89) 0/46	249	6,5 (3,4; 10,2) 7,6 (6,09) 0/32
Schmerzintensität anhand der NRS – ITT-Population	252	6,2 (2,8; 10,8) 8,6 (8,89) 0/46	249	6,5 (3,4; 10,2) 7,6 (6,09) 0/32
EORTC QLQ-STO22 – ITT-Population	252	6,2 (2,8; 10,8) 8,6 (8,89) 0/46	249	6,5 (3,4; 10,2) 7,6 (6,09) 0/32
EQ-5D VAS – ITT-Population	252	6,2 (2,8; 10,8) 8,7 (8,88) 0/46	249	6,5 (3,4; 10,2) 7,6 (6,09) 0/32
Endpunkte zur Sicherheit – SAF-Population	254	8,0 (4,4; 12,5) 10,4 (8,35) 0/46	249	8,0 (5,2; 11,5) 9,3 (6,09) 0/33
Unerwünschte Ereignisse (jegliches UE) – SAF-Population	254	6,2 (3,2; 10,6) 8,9 (8,37) 0/46	249	6,6 (3,7; 9,6) 7,9 (5,85) 0/33

Studie GLOW	Zolbetuximab + CAPOX		Placebo + CAPOX	
	N	Median (Q1; Q3)	N	Median (Q1; Q3)
		Mittelwert (SD) Min./Max.		Mittelwert (SD) Min./Max.
Quelle: (52)				
<p>Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i> (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 Items); EORTC QLQ-OG25: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Oesophago-Gastric Module 25</i>; EOX: Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin; ITT: <i>Intention To Treat</i>; INV: <i>Investigator</i>; IRC: <i>Independent Review Committee</i>; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; NRS: Numerische Bewertungsskala; SD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>); SAF: <i>Safety Analysis Set</i>; UE: <i>Unerwünschtes Ereignis</i></p>				

Patientencharakteristika

Wie in Tabelle 4-13 ersichtlich, ergeben sich hinsichtlich der Patientencharakteristika, sowie der medizinischen Vorgeschichte, keine bedeutenden Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen der GLOW-Studie. Eine Beschreibung der wesentlichen Charakteristika zur Prüfung der Vergleichbarkeit der Populationen der Studien GLOW und FAST erfolgt in Abschnitt 4.3.1.2.1.3.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die für dieses Dossier relevante Patientenpopulation umfasst erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2–negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN18.2-positiv sind. In die Studie GLOW wurden insgesamt 507 Patienten in 176 Studienzentren in 18 Ländern eingeschlossen, darunter 50 Zentren in Europa. Mehr als 35 % (Zolbetuximab + CAPOX: 37,3 %; Placebo + CAPOX: 36,3 %) der in die Studie GLOW eingeschlossenen Patienten waren Kaukasier. Männer erkranken häufiger an einem Magenkarzinom bzw. Karzinom des GEJ als Frauen, im Jahr 2019 wurden laut dem Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) in Deutschland 61,4 % der neudiagnostizierten Fälle bei Männern und 38,6 % der Fälle bei Frauen identifiziert (55). Diese Verteilung spiegelt sich auch in der Patientenpopulation der Studie GLOW wider, ca. 62 % der eingeschlossenen Patienten waren Männer. Das mittlere Erkrankungsalter liegt laut Robert-Koch Institut bei Männern bei 71 Jahren und bei Frauen bei 76 Jahren (56). Die Patienten der Studie GLOW hatten ein medianes Alter von 61 Jahren (Zolbetuximab + CAPOX) bzw. 59 Jahren (Placebo + CAPOX), insgesamt waren ca. ein Drittel der eingeschlossenen Patienten über 65 Jahre alt. Die jüngere Altersstruktur in den Studien ist auch darauf zurückzuführen, dass v.a. jüngere Patienten für eine Behandlung mit Kombinationschemotherapie-Regimen infrage kommen.

Insgesamt betrachtet lassen sich die Charakteristika der Patienten und Ergebnisse der Studie GLOW auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

4.3.1.2.1.2 Studie FAST

Fragestellung

Die Studie FAST ist eine randomisierte, multizentrische, offene Phase-II-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Zolbetuximab in Kombination mit EOX (Epirubicin, Oxaliplatin, Capecitabin) als Erstlinienbehandlung bei Patienten mit CLDN18.2-positivem fortgeschrittenem Adenokarzinomen des Magens, der Speiseröhre oder des GEJ untersuchte.

Zeitraum und eingeschlossene Patienten

Zwischen dem 19. Juli 2012 (Studienstart und Randomisierung des ersten Patienten) und dem 31. Januar 2019 (finaler Datenschnitt) gaben insgesamt 730 Patienten ihre Einwilligung zur Studienteilnahme ab. Davon wurden 478 Patienten ausgeschlossen. Der letzte Patient wurde am 13. Juni 2014 randomisiert. Insgesamt wurden 252 Patienten in die Studie eingeschlossen (79 Patienten in den Zolbetuximab [800/600 mg] + EOX-Arm, 88 Patienten in den Zolbetuximab [1.000 mg] + EOX-Arm und 85 Patienten in den Kontrollarm). Von diesen Patienten erhielten insgesamt 246 Patienten (77 Patienten im Zolbetuximab [800/600 mg] + EOX-Arm, 85 Patienten im Zolbetuximab [1.000 mg] + EOX-Arm und 84 Patienten im Kontrollarm) mindestens eine Dosis der Studienmedikation Zolbetuximab in Kombination mit EOX bzw. EOX allein. Durchgeführt wurde die Studie FAST an insgesamt 46 Studienzentren in sechs Ländern. Die für das vorliegende Dossier relevante mITT-Population der Studie FAST umfasst insgesamt 114 Patienten (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). Von diesen Patienten erhielten insgesamt 56 Patienten Zolbetuximab [800/600 mg] + EOX und 58 Patienten EOX mindestens eine Dosis der Studienmedikation.

Die drei Behandlungsarme umfassten erwachsene Patienten mit CLDN18.2-positivem fortgeschrittenen Adenokarzinomen des Magens, der Speiseröhre oder des GEJ. Patienten mit positivem HER2-Status wurden in die Studie eingeschlossen, wenn sie nach Ermessen des Prüfarztes nicht für eine Therapie mit Trastuzumab in Frage kamen. Patienten, die bei *Baseline* einen positiven HER2-Test, ein Karzinom der Speiseröhre aufwiesen wurden entsprechend dem zugelassenen AWG aus der mITT bzw. mSAF-Population ausgeschlossen. Es wurden Patienten mit ECOG-PS von 0 oder 1 in die Studie eingeschlossen. Die Patienten durften bei fortgeschrittener Erkrankung keine Behandlung mit einer vorherigen systemischen Chemotherapie erhalten haben, außer das Ende der perioperativen Chemotherapie lag mehr als sechs Monate zurück. Patienten, die vor Einschluss in die Studie eine Radiotherapie erhalten hatten, mussten diese vier Wochen vor Behandlung mit der Studienmedikation abgeschlossen haben.

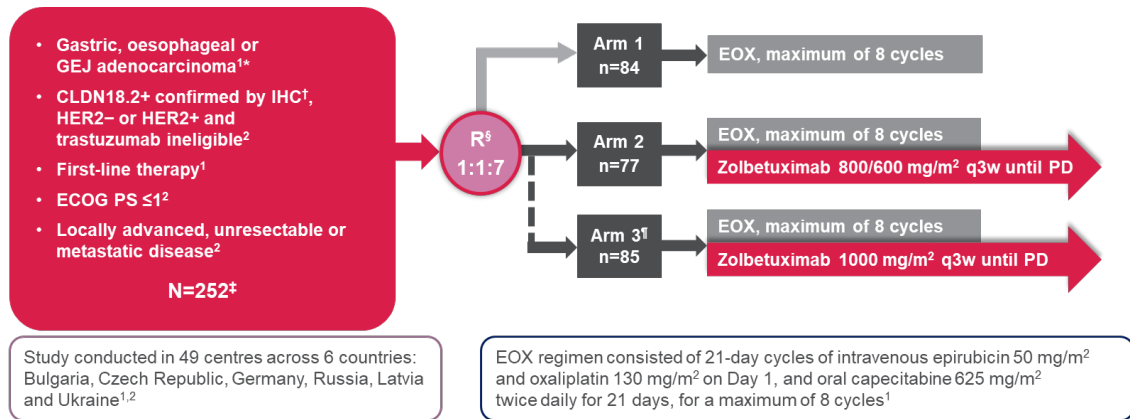


Abbildung 3: Schema der Studie FAST

Abkürzungen: CLDN: Claudin; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EOX: Epirubicin + oxaliplatin + capecitabine; G/GEJ: Gastric/gastroesophageal junction; HER2: Human epidermal growth factor receptor 2; IHC: Immunohistochemistry; PD: Progressive disease; R: Randomized; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; q3w: every three weeks
Quelle: modifiziert nach (30)

Randomisierung/Stratifizierung

Die Randomisierung der Patienten in einem Verhältnis von 1:1:1 auf die drei Behandlungsarme EOX allein (Arm A), Zolbetuximab (800/600 mg/m²) in Kombination mit EOX (Arm B) oder Zolbetuximab (1.000 mg/m²) in Kombination mit EOX (Arm C) erfolgte durch ein interaktives *Voice/Web Response System*. Zu Studienbeginn umfasste die Studie zwei Arme, in denen EOX in Kombination mit Zolbetuximab 800/600 mg/m² (Arm B) mit EOX als alleinige Therapie (Arm A) bei Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens, des Ösophagus oder des GEJ verglichen wurde. Die Patienten in Arm B erhielten im ersten Zyklus EOX in Kombination mit Zolbetuximab 800 mg/m² als Initialdosis, gefolgt von EOX in Kombination mit Zolbetuximab 600 mg/m² in jedem weiteren Zyklus. Die Studie wurde anschließend um einen dritten Studienarm (Arm C) erweitert, in dem eine höhere Zolbetuximab-Dosierung (Zolbetuximab 1000 mg/m² in Kombination mit EOX pro Zyklus) untersucht wurde. Arm C wurde begonnen, nachdem etwa 60 Patienten pro Arm im Verhältnis 1:1 entweder in Arm A (EOX als alleinige Therapie) oder Arm B (Zolbetuximab 800/600 mg/m² in Kombination mit EOX) randomisiert worden waren.

Das Randomisierungsverhältnis wurde von 1:1 auf 1:1:7 angepasst, damit die Rekrutierung in Arm C die Patientenzahlen der anderen beiden Arme erreichte. Anschließend wurde die Randomisierung auf 1:1:1 angepasst, um die geplante Patientenzahl (mindestens 70 auswertbare Patienten pro Arm) zu erreichen. Die Randomisierung wurde nach Ausmaß der CLDN18.2 Expression ($\geq 70\%$ gefärbten Tumorzellen vs. $< 70\%$ gefärbten Tumorzellen) und Vorhandensein einer nicht messbaren vs. messbaren Erkrankung bei *Baseline* stratifiziert.

Stratifiziert wurden die Patienten nach

- Ausmaß der CLDN18.2 Expression ($\geq 70\%$ der gefärbten Tumorzellen vs. $< 70\%$ der gefärbten Tumorzellen)

- Messbarkeit der Erkrankung gemäß RECIST v1.1 zu *Baseline* (messbar vs. nicht messbar)

Studienmedikation

Zolbetuximab in Kombination mit EOX

Die Patienten in den beiden Interventionsarmen erhielten in 21-tägigen Zyklen entweder Zolbetuximab in einer Initialdosis von 800 mg/m² KOF zu Zyklus 1 Tag 1 gefolgt von 600 mg/m² in allen nachfolgenden Zyklen einer in Kombination mit EOX (Arm B) oder Zolbetuximab in einer Dosis von 1.000 mg/m² in Kombination mit EOX (Arm C) jeweils über acht Zyklen.

Für das vorliegende Dossier ist nur Arm B mit einer Zolbetuximab-Dosierung von 800 mg/600 mg relevant, Arm C wird aufgrund der nicht zulassungskonformen Dosierung nicht weiter berichtet.

Zolbetuximab wurde vor EOX als intravenöse Infusion über zwei Stunden an Tag 1 eines jeden 21-tägigen Zyklus verabreicht. Eine Dosisreduktion von Zolbetuximab war nicht gestattet, eine Dosisverzögerung für maximal sieben Tage war jedoch möglich. Musste die Behandlung mit EOX aufgrund von Toxizitäten verschoben werden und konnte nicht innerhalb von maximal sieben Tagen nach dem ursprünglich geplanten Tag (Tag 1 von Zyklus x) wieder aufgenommen werden, konnte Zolbetuximab ohne EOX verabreicht werden.

Die Patienten erhielten in Kombination mit Zolbetuximab insgesamt bis zu acht Behandlungen mit EOX als intravenöse Infusion alle drei Wochen (q3w) an Tag 1 (Epirubicin, Oxaliplatin) bzw. als Tablette zur oralen Einnahme an Tag 1 – Tag 21 (Capecitabin) über maximal acht Zyklen. Die EOX-Behandlung setzte sich aus drei Einzelkomponenten zusammen:

- Epirubicin als intravenöse Infusion in einer Dosierung von 50 mg/m² KOF q3w über einen Zeitraum von 15 Minuten
- Oxaliplatin als intravenöse Infusion in einer Dosierung von 130 mg/m² KOF q3w über einen Zeitraum von zwei Stunden
- Capecitabin als orale Tabletten in einer Dosierung von 1.250 mg/m² KOF pro Tag, aufgeteilt in 625 mg/m² KOF zweimal täglich

Eine Dosisverzögerung der EOX-Behandlung für maximal sieben Tage war zulässig. War eine Wiederaufnahme aufgrund von Toxizitäten innerhalb der sieben Tage nicht möglich, konnte die Behandlung um maximal 21 Tage verschoben werden, dadurch wurde ein Behandlungszyklus ausgelassen.

Wurde die Verabreichung von Capecitabin aus irgendeinem Grund abgebrochen, wurden die Einnahme der Dosis ausgelassen und nicht verschoben. Capecitabin durfte durch eine Infusion mit 5-Fluorouracil (5-FU) ersetzt werden, wenn Capecitabin aus irgendeinem Grund abgesetzt

werden musste und davon auszugehen war, dass eine Substitution den Grund für das Absetzen beheben konnte.

Eine Dosisreduktion der Einzelkomponenten war nach der ersten Gabe in Abhängigkeit von Art und Schwere der auftretenden Toxizität entsprechend dem Protokoll erlaubt.

Nach Abschluss der EOX-Behandlung konnten die Patienten in Arm B und Arm C die Behandlung mit Zolbetuximab als Monotherapie (600 mg/m² oder 1.000 mg/m² alle drei Wochen) fortsetzen. Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, dem Rückzug der Einwilligung durch den Patienten oder dem Auftreten einer inakzeptablen Toxizität.

EOX

Die Patienten im Kontrollarm erhielten eine alleinige Therapie mit EOX q3w (Arm A) über acht Zyklen. Die Dosierung entsprach der Dosierung von EOX in Kombination mit Zolbetuximab.

Endpunkte und Erhebung

Primäre Endpunkte der Studie umfassten das PFS, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der bestätigten Krankheitsprogression, oder bis zum Tod aus jeglichem Grund, sowie die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit.

Die sekundären Endpunkte der Studie umfassten das Gesamtüberleben (OS), den Überlebensstatus nach zwölf Monaten, die Zeit bis zur Krankheitsprogression (TTP), die Gesamtansprechrate (ORR), die Dauer des Ansprechens (DOR) sowie die Krankheitskontrollrate (DCR). Explorative Endpunkte umfassten unter anderem die Bewertung der Symptomatik sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (beurteilt anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22).

Das Therapieansprechen wurde in der EOX-Behandlungsphase alle sechs Wochen anhand bildgebender Verfahren beurteilt (an Tag 1 der Wochen 7, 13, 19, 25 und 31). Während der Nachbeobachtungsphase wurden die Patienten alle zwölf Wochen bis zur Krankheitsprogression beurteilt. Patienten in Arm B wurden während der Weiterbehandlung mit Zolbetuximab ab Woche 28 alle drei Wochen hinsichtlich OS und dem Auftreten von UE und SUE nachbeobachtet. Für alle Patienten erfolgte die Überlebensnachbeobachtung ab Woche 31 alle zwölf Wochen bis zum Tod oder der Rücknahme der Einwilligung. Weiterhin wurden alle Patienten bis zur Krankheitsprogression alle zwölf Wochen bezüglich der Sicherheit nachbeobachtet.

Statistische Methoden und Fallzahlplanung

Für die Studie FAST waren eine Interimsanalyse und eine finale Analyse geplant. Die explorative Interimsanalyse zur Wirksamkeit und Sicherheit wurde auf Grundlage eines Datenschnittes etwa sieben Monate nach Aufnahme des letzten Patienten in die Studie durchgeführt (erwartetes medianes PFS im Kontrollarm). Der letzte Patient wurde am 13. Juni 2014 randomisiert und der Datenschnitt der Interimsanalyse erfolgte am 15. Januar 2015. Für die Interimsanalyse wurden nur die Wirksamkeitsendpunkte PFS und OS

in der ITT-Population ausgewertet. Der Datenschnitt für die finale Analyse erfolgte am 31. Juli 2019. Die Studie FAST ist abgeschlossen.

Die Studie FAST war eine explorative Phase-II-Studie und die Fallzahlplanung erfolgte nicht auf Grundlage formaler statistischer Tests. Bei mindestens 70 auswertbaren Patienten in jedem Behandlungsarm wurde jedoch erwartet, dass eine $HR \leq 0,725$ für das PFS nachweisbar sein würde, unter Verwendung des Log-Rank-Tests, einem einseitigen Signifikanzniveau von 10 % und einer statistischen Power von 70 %.

Charakterisierung der Studienpopulation

Patientenfluss der mITT-Population

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts vom 31.01.2019 erhielten noch 28 Patienten (50,0 %) eine Behandlung mit Zolbetuximab + EOX und 26 Patienten (44,8 %) EOX (EOX-Behandlungsphase). Im Zolbetuximab-Arm brachen 50,0 % der Patienten die Behandlung ab, im EOX-Arm lag der Anteil bei 55,2 %. Der häufigste Grund für einen Behandlungsabbruch war in beiden Armen mit 21,4 % (12 Patienten; Zolbetuximab + EOX) bzw. 25,9 % (15 Patienten; EOX) eine bestätigte Krankheitsprogression.

Tabelle 4-19: Patientenfluss nach Behandlungsarmen in der Studie FAST (finaler Datenschnitt vom 31.01.2019), mITT-Population

	Zolbetuximab + EOX (N = 56) n (%)	EOX (N = 58) n (%)
Patienten mit Behandlungsabbruch während Zyklus 1 – 8 (EOX-Behandlungsphase)		
Ja	28 (50,0)	32 (55,2)
Nein	28 (50,0)	26 (44,8)
Abbruch EOX, aber Behandlung mit Zolbetuximab	1 (1,8)	0
Primärer Grund für den Abbruch der EOX-Behandlung		
Unerwünschtes Ereignis	3 (5,4)	3 (5,2)
Entscheidung des Arztes	3 (5,4)	3 (5,2)
<i>Lost to Follow-up</i>	0	0
Andere Gründe	3 (5,4)	2 (3,4)
Bestätigte Krankheitsprogression	12 (21,4)	15 (25,9)
Klinische Krankheitsprogression	0	5 (8,6)
Zurückgezogene Einwilligung	7 (12,5)	3 (5,2)
Protokollverletzung	0	1 (1,7)
Quelle: (53)		
Abkürzungen: EOX: Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse.		

Behandlungs- und Beobachtungsdauern

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts lag die mediane Behandlungsdauer bei 171,0 Tagen mit Zolbetuximab und bei 141,5 – 148,0 Tagen bei EOX im Zolbetuximab + EOX-Arm. Im EOX-Arm lag die mediane Behandlungsdauer bei 114,0 – 128,0 Tagen.

Die Nachbeobachtung der Patienten hinsichtlich der einzelnen Endpunkte war zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Beim Gesamtüberleben lag die mediane Behandlungsdauer im Zolbetuximab + EOX-Arm bei 14,3 Monaten, im EOX-Arm bei 8,6 Monaten.

Tabelle 4-20: Behandlungs- und Beobachtungsdauer in der Studie FAST (finaler Datenschnitt vom 31.01.2019), mITT- bzw. mSAF-Population

Studie FAST	Zolbetuximab + EOX		EOX	
	N	Median (Q1; Q3) Mittelwert (SD) Min./Max.	N	Median (Q1; Q3) Mittelwert (SD) Min./Max.
Dauer der Behandlung mit der Studienmedikation (Tage) – mSAF-Population				
Zolbetuximab	55	171,0 309,8 (392,4) 1/1653	0	0
Epirubicin	54	141,5 115,2 (53,26) 1/182	57	114,0 107,2 (51,64) 1/183
Oxaliplatin	54	148,0 116,9 (53,02) 1/182	57	127,0 108,4 (51,47) 1/183
Capecitabin	52	141,5 112,3 (56,69) 1/182	51	128,0 108,8 (52,27) 1/178
Beobachtungsperioden (Monate)				
Gesamtüberleben – mITT-Population	56	14,3 (7,3; 28,3) 20,2 (17,76) 1/68	58	8,6 (5,3; 13,4) 11,9 (13,47) 0/66
Progressionsfreies Überleben (IRC) – mITT-Population	56	5,4 (2,8; 10,8) 7,8 (7,16) 0/28	58	4,3 (2,8; 7,2) 5,2 (3,79) 0/20
Progressionsfreies Überleben (INV) – mITT-Population	56	6,3 (2,8; 13,0) 10,8 (12,78) 0/55	58	5,2 (2,8; 7,3) 5,9 (4,85) 0/26
EORTC QLQ-C30 – mITT-Population	55	6,2 (2,9; 12,4) 10,4 (12,60) 0/54	58	5,1 (2,8; 7,3) 5,5 (4,46) 0/22

Studie FAST	Zolbetuximab + EOX		EOX	
	N	Median (Q1; Q3) Mittelwert (SD) Min./Max.	N	Median (Q1; Q3) Mittelwert (SD) Min./Max.
EORTC QLQ-STO22 – mITT- Population	55	6,2 (2,9; 12,4) 10,4 (12,60) 0/54	58	5,1 (2,8; 7,3) 5,5 (4,46) 0/22
Endpunkte zur Sicherheit – mITT- Population	55	8,2 (5,6; 8,8) 7,1 (2,26) 1/10	57	7,5 (5,2; 8,5) 6,6 (2,56) 1/10
Unerwünschte Ereignisse (jegliches UE) – mSAF-Population	55	6,5 (4,0; 6,8) 5,4 (1,92) 1/8	57	6,5 (3,8; 6,6) 5,3 (1,95) 1/8
Quelle: (53)				
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i> (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 Items); EORTC QLQ-STO22: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Stomach 22</i> ; EOX: Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin; INV: <i>Investigator</i> ; IRC: <i>Independent Review Committee</i> ; mITT: <i>modified Intention To Treat</i> ; mSAF: <i>modified Safety Analysis Set</i> ; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; NRS: Numerische Bewertungsskala; Q: Quartal; SD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>); UE: Unerwünschtes Ereignis.				

Patientencharakteristika

Wie in Tabelle 4-14 ersichtlich, ergeben sich hinsichtlich der Patientencharakteristika, sowie der medizinischen Vorgeschichte, keine bedeutenden Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen der FAST-Studie hinsichtlich der mITT-Population. Eine Beschreibung der wesentlichen Charakteristika zur Prüfung der Vergleichbarkeit der Populationen folgt in Abschnitt 4.3.1.2.1.3.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die für dieses Dossier relevante Patientenpopulation umfasst erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN18.2-positiv sind. In die Studie FAST wurden insgesamt 252 Patienten in 46 Studienzentren in sechs Ländern eingeschlossen, darunter acht Zentren in Deutschland. Die Studie wurde in europäischen Studienzentren durchgeführt. Nahezu alle eingeschlossenen Patienten der Studie FAST waren kaukasischer Herkunft (Zolbetuximab + EOX: 92,9 %; EOX: 94,8 %). Bezüglich Risikofaktoren, Erkrankungscharakteristika oder der medizinischen Versorgung sind bei den Patienten im Anwendungsgebiet keine großen Unterschiede zwischen den Patienten der Studie FAST und Patienten in Deutschland zu erwarten. Insgesamt erkranken Männer häufiger an einem Magenkarzinom bzw. Karzinom des GEJ als Frauen, im Jahr 2019 wurden laut ZfKD in Deutschland 61,4 % der neudiagnostizierten Fälle bei Männern und 38,6 % der Fälle bei Frauen identifiziert (55). Diese Verteilung spiegelt sich auch in der Patientenpopulation der Studie FAST wider, 57,1 % (Zolbetuximab + EOX) bzw. 63,8 % (EOX) der eingeschlossenen Patienten waren Männer. Das mittlere Erkrankungsalter liegt laut Robert Koch-Institut (RKI) bei Männern bei 71 Jahren und bei Frauen bei 76 Jahren (56). Die Patienten der Studie FAST hatten ein medianes Alter von 58,5 Jahren (Zolbetuximab + EOX) bzw. 57 Jahren (EOX), insgesamt waren 21,4 % (Zolbetuximab + EOX) bzw. 17,2 % (EOX) der eingeschlossenen Patienten über 65 Jahre alt.

Insgesamt betrachtet lassen sich die Charakteristika der relevanten Patientenpopulation und Ergebnisse der Studie FAST auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

4.3.1.2.1.3 Vergleichbarkeit der relevanten Patientenpopulationen der Studien GLOW und FAST zwecks metaanalytischer Zusammenfassung

Studiendesign

Die beiden Studien GLOW (Phase III, doppelblind) und FAST (Phase-II, offen) wurden als multinationale, multizentrische randomisierte kontrollierte Studien durchgeführt. Die Studie GLOW wurde global durchgeführt, die Studie FAST ausschließlich in europäischen Zentren. Die Studie GLOW wurde Placebo-kontrolliert durchgeführt, d. h. die Patienten im Kontrollarm erhielten Placebo in Kombination mit der Fluoropyrimidin- und Platin-haltigen Chemotherapie.

Stratifiziert wurden die Patienten in der Studie GLOW nach:

- Region (Asien vs. nicht-Asien)
- Anzahl der Organe mit Metastasen (0 bis 2 vs. ≥ 3)
- Vorherige Gastrektomie (ja vs. nein)

und in der Studie FAST nach:

- Ausmaß der CLDN18.2 Expression (≥ 70 % der gefärbten Tumorzellen vs. < 70 % der gefärbten Tumorzellen)
- Messbarkeit der Erkrankung gemäß RECIST v1.1 zu *Baseline* (messbar vs. nicht messbar).

In der Studie GLOW wurden Patienten in Erstlinienbehandlung mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN18.2-positiv sind, randomisiert. In die Studie FAST wurden Patienten in Erstlinienbehandlung mit CLDN18.2-positivem fortgeschrittenem Adenokarzinomen des Magens, der Speiseröhre oder des GEJ randomisiert. Die wichtigsten Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie GLOW umfassten die CLDN18.2-Positivität, die HER2-Negativität und einen ECOG-PS von 0 oder 1. Für einen Einschluss in die Studie FAST war vorwiegend die CLDN18.2-Positivität, HER2-Negativität (Positivität war in Ausnahmefällen möglich, wenn Patienten für eine Therapie mit Trastuzumab nicht in Frage kamen. Diese Patienten wurden jedoch aus den Analysesets ausgeschlossen) und ein ECOG-PS von 0 oder 1 erforderlich. Insgesamt werden die Studiendesign werden als ausreichend homogen erachtet.

Claudin18.2 Testung und Wertung des Ergebnisses

Die Tumoren Patienten der Studie GLOW wurden mit dem Ventana CLDN18 (43-14A) RxDx Assay mit einem Cut-off Wert von 75 % auf CLDN18.2 getestet. In der Studie FAST wurde der CLAUDETECT 18.2 Assay mit einen Cut-off Wert von 70 % angewendet. Der respektive Cut-off gibt den Anteil der Tumorzellen mit moderater bis starker membranöser CLDN18-immunohistochemischer Färbung an. Eine Analyse des Bewertungsalgorithmus des Ventana CLDN18 (43-14A) RxDx Assays im Vergleich zu CLAUDETECT 18.2 Assay bzw. bezüglich der Cut-off Werte bei 60 Patienten mit Adenokarzinom des Magens oder des GEJ ergab, dass anhand des Cut-off Wertes von 75 % eine ähnliche Patientenpopulation identifiziert werden kann wie mit dem CLAUDETECT 18.2 Assay (Cut-off 70 %) (22). Insofern ist bezüglich der CLDN18.2 Expression von einem vergleichbaren Patientenkollektiv der Studien GLOW und FAST bei Einschränkung auf die Patienten im Anwendungsgebiet auszugehen. Diese jeweiligen Cut-offs entsprechen somit Claudin18.2-positiven Tumoren gemäß der Fachinformation.

Behandlung

In beiden Studien bestand der Interventionsarm aus Zolbetuximab (Initialdosis Zyklus 1/Tag 1 [C1D1]: 800 mg/m², Dosierung der nachfolgenden Zyklen: 600 mg/m²) in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-haltigen Chemotherapie über eine definierte Zykluszahl (GLOW: Zolbetuximab + CAPOX [max. acht Zyklen für Oxaliplatin] oder FAST: Zolbetuximab + EOX [max. acht Zyklen für alle EOX-Komponenten]). Im Anschluss konnten die Patienten im Interventionsarm die Behandlung mit Zolbetuximab in Kombination mit der/den weiterhin erlaubten Chemotherapiekomponente(n) bis zum Erreichen der im Protokoll definierten Kriterien für einen Abbruch der Studienmedikation fortsetzen

(GLOW: Zolbetuximab + Capecitabin; FAST: Monotherapie mit Zolbetuximab). Im Kontrollarm erhielten alle Patienten – analog zum Interventionsarm – eine Fluoropyrimidin- und Platin-haltige Chemotherapie.

Der Einsatz eines Kombinationschemotherapie-Regimes mit Fluoropyrimidin- und platinhaltigen Komponenten entspricht den allgemein anerkannten medizinischen Erkenntnissen. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung sind sowohl CAPOX als auch EOX-Teil des durch den G-BA als zweckmäßig akzeptierten Therapiestandards (2024-01-01-D-1024). Die Studien GLOW und FAST werden hinsichtlich der Behandlungen demnach als medizinisch-inhaltlich vergleichbar angesehen.

Demographische und Baseline-Charakteristika der relevanten Patientenpopulationen

Die Studienpopulation (ITT-Population) der Studie GLOW ist für das vorliegende Anwendungsgebiet gesamthaft von Relevanz und wird für die Metaanalyse daher ohne Einschränkung auf eine Teilpopulation einbezogen. Um das zugelassene Anwendungsgebiet abzubilden, wurde für die Studie FAST eine mITT-Population gebildet. Hierbei wurden Patienten exkludiert, die ein Ösophaguskarzinom und/oder HER2-positiven Tumoren oder CLDN18.2 negative Tumoren (moderate bis starke immunhistochemische Färbung in < 70 % der Tumorzellen) aufwiesen.

Die relevanten Populationen in den Studien GLOW (ITT-Population) und FAST (mITT-Population) waren hinsichtlich des Alters vergleichbar. Das mediane Alter in der Studie GLOW betrug 61,0 Jahre (Zolbetuximab + CAPOX) bzw. 59,0 Jahre (Placebo + CAPOX) und in der Studie FAST in der mITT-Population 58,5 Jahre (Zolbetuximab + EOX) bzw. 57,0 Jahre (EOX). In die Studie GLOW wurden männliche Patienten zu 62,6 % (Zolbetuximab + CAPOX) bzw. 61,7 % (Placebo + CAPOX) und in die mITT-Population der Studie FAST zu 57,1 % (Zolbetuximab + EOX) bzw. 63,8 % (EOX) eingeschlossen.

Die Studie GLOW ist eine multizentrische, internationale Studie, die an Studienzentren weltweit durchgeführt wird. Der Anteil kaukasischer Patienten beträgt in der Studie GLOW 37,3 % (Zolbetuximab + CAPOX) bzw. 36,3 % (Placebo + CAPOX). Die Studie FAST wurde nur an europäischen Studienzentren durchgeführt, demnach sind fast ausschließlich kaukasische Patienten in der Studie vertreten (92,9 % [Zolbetuximab + EOX] bzw. 94,8 % [EOX] der mITT-Population). Im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurde der Nutzen von Zolbetuximab für jegliche ethnische Gruppe bestätigt (57). Im vorliegenden Nutzendossier ergaben sich keine Hinweise auf Effektmodifikation (siehe Anhang 4-G1). Frühere Studien in vergleichbaren Patientenpopulationen zeigten ebenfalls keine Hinweise auf Effektmodifikation (58, 59).

In den beiden Populationen trat bei einem vergleichbaren Anteil an Patienten ein Adenokarzinom des Magens als Primärtumor auf (GLOW 86,2 % [Zolbetuximab + CAPOX] bzw. 82,6 % [Placebo + CAPOX] und FAST: 87,5 % [Zolbetuximab + EOX] bzw. 84,5 % [EOX]). Der Anteil an Patienten mit einem Adenokarzinom des GEJ war in beiden Studien deutlich geringer (GLOW 13,8 % [Zolbetuximab + CAPOX] bzw. 17,4 % [Placebo + CAPOX] und FAST: 12,5 % [Zolbetuximab + EOX] bzw. 15,5 % [EOX]).

In der Studie GLOW betrug der Anteil der Patienten mit keiner bis maximal zwei Metastasen 74,4 % (Zolbetuximab + CAPOX) bzw. 74,3 % (Placebo + CAPOX), 25,6 % (Zolbetuximab + CAPOX) bzw. 25,7 % (Placebo + CAPOX) hatten drei oder mehr Metastasen. In der mITT-Population der Studie FAST betrug der Anteil der Patienten mit keiner bis maximal zwei Metastasen 32,1 % (Zolbetuximab + EOX) bzw. 31,0 % (EOX), 67,9 % (Zolbetuximab + EOX) bzw. 69,0 % (EOX) hatten drei oder mehr Metastasen. Diese beobachteten Unterschiede werden als nicht bedeutsam gewertet, da Metastasen-assoziierte Subgruppen in den relevanten Studien zu Pembrolizumab (Studie KEYNOTE 811; Subgruppe: Anzahl der Metastasen [≤ 2 vs. ≥ 3]) und Nivolumab (Studie CA209-649; Subgruppen: Anzahl der Organe mit BICR-bestätigten Läsionen bei Studienbeginn außerhalb der primären Lokalisation [≤ 1 vs. ≥ 2], Peritonealmetastasen [ja vs. nein vs. nicht berichtet] sowie Lebermetastasen [ja vs. nein vs. nicht berichtet] keine signifikanten Subgruppeninteraktionen zeigten (58, 59). In den Abschnitten 4.3.1.3.2 (GLOW, FAST und Metaanalyse) erfolgt die Präsentation der relevanten Subgruppen, signifikante Interaktionen sind auch hier nicht zu erwarten.

Auch die Zeit seit der Erstdiagnose des Primärtumors war zwischen den beiden Studienpopulationen vergleichbar. In der Studie GLOW betrug die mediane Dauer seit der Erstdiagnose 44,0 Tage (Zolbetuximab + CAPOX) bzw. 43,5 Tage (Placebo + CAPOX) und 1,6 Monate (Zolbetuximab + EOX) bzw. 1,5 Monate (EOX) in der Studie FAST.

Insgesamt lassen sich für die Mehrheit der Charakteristika in den Studien GLOW und FAST keine bedeutenden Unterschiede feststellen, weshalb die Studien als ausreichend homogen beurteilt werden können. Die wenigen beobachteten Unterschiede stehen der Durchführung einer Metaanalyse nicht entgegen.

Studienzeitraum

In die Studie GLOW wurde der erste Patient 2018 eingeschlossen, die Studie wird voraussichtlich 2025 vollständig beendet sein. In die Studie FAST wurde der erste Patient im Juni 2012 randomisiert, die Studie wurde im Januar 2019 beendet.

Patientenrelevante Endpunkte

Für die zwei Studien GLOW und FAST wurden die nachfolgenden patientenrelevanten Endpunkte im SAP präspezifiziert bzw. konnten *post hoc* ausgewertet und in die Ableitung des Zusatznutzens einbezogen werden. Die Endpunkterhebung war ähnlich und die Endpunktoperationalisierung vergleichbar wurden. Die AMNOG spezifische Darstellung erfolgt für beide Studien konsistent. Die Vergleichbarkeit der Prüfpläne ist gegeben. Die Studien hatten einen vergleichbaren Fokus (OS und PFS), ergänzend wurden PROs erhoben, sowie die UE nach üblichen Standards dokumentiert.

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCTs und der Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamtüberleben (OS)	Progressionsfreies Überleben (PFS)	Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30	Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25	Symptomatik anhand des EORTC QLQ-STO22	Schmerz anhand der NRS	EQ-5D VAS
GLOW	ja	ja	ja	ja	ja*	ja	ja
FAST	ja	ja	ja	nein	ja	nein	nein
Metaanalyse	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Studie	Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30	Unerwünschte Ereignisse (UE) inkl. SOC/PT	Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) inkl. SOC/PT	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) inkl. SOC/PT	Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE inkl. SOC/PT	UE von besonderem Interesse (UEBI)	
GLOW	ja	ja	ja	ja	ja	ja	
FAST	ja	ja	ja	ja	ja	ja	
Metaanalyse	ja	ja	ja	ja	ja	ja**	
<p>*: Es wurden im Anschluss an den EORTC QLQ-OG25 zusätzlich zwei Items des EORTC QLQ-STO22 bei der Studie GLOW abgefragt, jedoch nicht der vollständige Fragebogen</p> <p>** : Die UEBI Abdominalschmerz, Anämie und Neutropenie waren in der Studie FAST nicht als UEBI definiert, daher konnte hierfür keine Metaanalyse gerechnet werden.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; EORTC QLQ-C30: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i> (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 Items); EORTC QLQ-OG25: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Oesophago-Gastric Module 25</i>; EORTC QLQ-STO22: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Stomach 22</i>; EQ-5D VAS: <i>European Quality of Life Visual Analogue Scale</i>; NRS: Numerische Bewertungsskala; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UEBI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse.</p>							

Fazit

Aufgrund vergleichbarer Studiendesigns, Gabe der Studienmedikation und Prüfpläne, sowie der Homogenität der im Rahmen dieses Dossiers dargestellten Populationen ist eine gemeinsame Effektschätzung im Sinne einer metaanalytischen Zusammenfassung der Studien methodisch sinnvoll.

Übertragbarkeit der Ergebnisse der Metaanalyse auf den deutschen Versorgungskontext:

Bei den Studien GLOW und FAST handelt es sich um multinationale, multizentrische randomisierte kontrollierte Studien. Die Studie GLOW wurde global durchgeführt, die Studie FAST ausschließlich an europäischen Studienzentren. In der Metaanalyse der beiden Studien waren insgesamt 51,3 % (Zolbetuximab + Kombinationschemotherapie) bzw. 51,6 % (Kombinationschemotherapie) der Patienten asiatisch. Jeweils ein Anteil von 47,4 % in beiden Behandlungsarmen, und damit fast die Hälfte der Studienteilnehmer, war kaukasischer Herkunft. Bezüglich Risikofaktoren, Erkrankungscharakteristika oder der medizinischen Versorgung sind bei den Patienten im Anwendungsgebiet keine großen Unterschiede zwischen den Patienten der Metaanalyse und Patienten in Deutschland zu erwarten.

Das mediane Alter der in die Metaanalyse eingeschlossenen Patienten liegt mit 60 Jahren (Zolbetuximab + Kombinationschemotherapie) und 58 Jahren (Kombinationschemotherapie) unter dem durch das RKI für das Jahr 2018 berichteten Erkrankungsalter von 71 Jahren bei Männern und 76 Jahren bei Frauen (56). Insgesamt befanden sich mit 29,0 % (Zolbetuximab + Kombinationschemotherapie) bzw. 26,7 % (Kombinationschemotherapie) ca. ein Drittel der Patienten in der Altersgruppe > 65 Jahre.

Wie zuvor beschrieben, befinden sich laut Analyse des ZfKD unter den neudiagnostizierten Fällen des Magenkarzinom bzw. Karzinom des GEJ in Deutschland häufiger Männer (61,4 %) als Frauen (38,6 %) (55). Diese Verteilung spiegelt sich auch in der Patientenpopulation der Metaanalyse wider. Die Patienten der Metaanalyse waren mit 61,6 % (Zolbetuximab + Kombinationschemotherapie) bzw. 62,1 % (Kombinationschemotherapie) überwiegend männlich.

Insgesamt betrachtet lassen sich die Charakteristika der Patienten und die Ergebnisse der metaanalytischen Zusammenfassung der Studien FAST und GLOW auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

4.3.1.2.1.4 Studie SPOTLIGHT (ergänzende Darstellung)***Fragestellung***

Die Studie SPOTLIGHT ist eine internationale, doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit von Zolbetuximab in Kombination mit mFOLFOX6 im Vergleich zu Placebo in Kombination mit mFOLFOX6 als Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN18.2-positiv sind, untersucht.

Zeitraum und eingeschlossene Patienten

Zwischen dem 21. Juni 2018 (Studienstart) und dem 08. September 2023 (finaler Datenschnitt) gaben insgesamt 2.735 Patienten ihre Einwilligung zur Studienteilnahme ab. In diesem Zeitraum wurden insgesamt 565 Patienten in die Studie randomisiert (283 Patienten in den Zolbetuximab-Arm [Zolbetuximab + mFOLFOX6] und 282 Patienten in den Kontrollarm

[Placebo + mFOLFOX6]). Von diesen Patienten erhielten insgesamt 557 Patienten (279 Patienten vs. 278 Patienten) mindestens eine Dosis der Studienmedikation Zolbetuximab in Kombination mit mFOLFOX6 bzw. Placebo in Kombination mit mFOLFOX6. Durchgeführt wurde die Studie SPOTLIGHT an insgesamt 232 Studienzentren in 20 Ländern.

Die beiden Behandlungsarme umfassten erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore eine positive CLDN18.2 Expression und einen negativen HER2-Status aufwiesen. Eine CLDN18.2-Positivität war definiert als Tumore, welche CLDN18.2 in $\geq 75\%$ der Tumorzellen exprimierten. Alle eingeschlossenen Patienten mussten einen ECOG-PS von 0 oder 1 aufweisen. Die Patienten durften keine Behandlung mit einer vorherigen systemischen Chemotherapie erhalten haben, mit Ausnahme einer adjuvanten oder neoadjuvanten Behandlung, die mindestens sechs Monate vor Beginn der Studienmedikation abgeschlossen worden war. Patienten, die vor Einschluss in die Studie eine Radiotherapie des lokal fortgeschrittenen, inoperablem oder metastasierten Adenokarzinom des Magens oder des GEJ erhalten hatten, mussten diese mindestens 14 Tage vor der Randomisierung abgeschlossen haben.

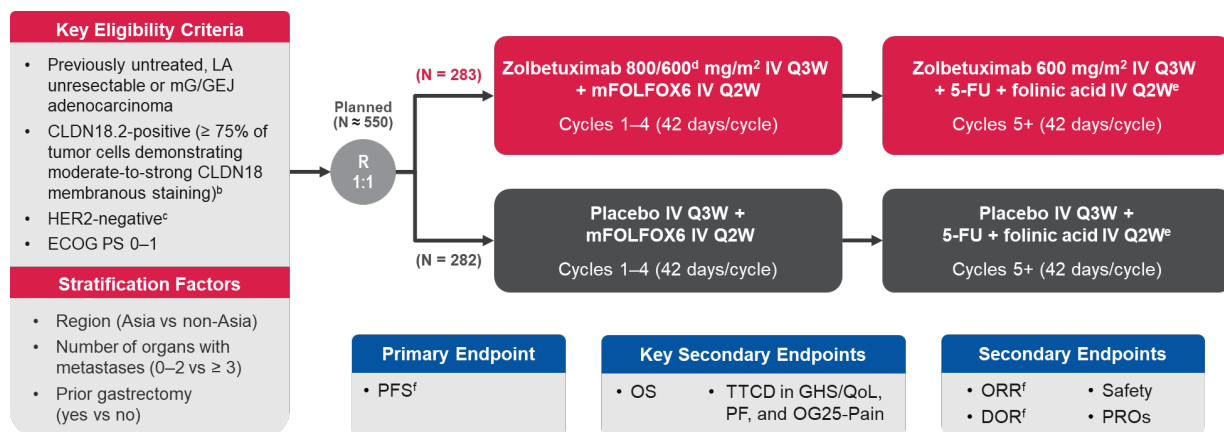


Abbildung 4: Schema der Studie SPOTLIGHT

Abkürzungen: 5-FU: 5-Fluorouracil; CLDN18: Claudin18; CLDN18.2: Claudin18 isoform; DOR: Duration of response; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; GHS: Global health status; HER2: Human epidermal growth factor receptor 2; IHC: Immunohistochemistry; IV: Intravenous; ORR: Objective response rate; LA: Locally advanced; mFOLFOX: modified folinic acid + 5-FU + oxaliplatin regimen; mG/GEJ: Metastatic gastric/gastroesophageal junction; OG25: Quality of Life Questionnaire Oesophago-Gastric Module; ORR: Objective response rate; OS: Overall survival; PF: Physical functioning; PFS: Progression-free survival; PRO: Patient-reported outcome; R: Randomized; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; q3w: every three weeks; QoL: Quality of life; TTCD: Time to confirmed deterioration
Quelle: modifiziert nach (31)

Randomisierung/Stratifizierung

Die Randomisierung der Patienten in einem Verhältnis von 1:1 auf die beiden Behandlungsarme Zolbetuximab + mFOLFOX6 oder Placebo + mFOLFOX6 erfolgte durch ein *Interactive Response Technology* (IRT)-System.

Stratifiziert wurden die Patienten nach

- Region (Asien vs. Nicht-Asien)
- Anzahl der Organe mit Metastasen (0 bis 2 vs. ≥ 3)
- Vorherige Gastrektomie (ja vs. nein)

Studienmedikation

Zolbetuximab in Kombination mit mFOLFOX6

Die Patienten im Interventionsarm erhielten Zolbetuximab in Kombination mit mFOLFOX6 in 42-tägigen Zyklen. Zolbetuximab wurde in einer Initialdosis von 800 mg/m² KOF zu Zyklus 1 Tag 1 und bei den nachfolgenden Gaben in einer Dosis von 600 mg/m² KOF als intravenöse Infusion über zwei Stunden alle drei Wochen an den Tagen 1 und 22 eines jeden 42-tägigen Zyklus gegeben. Dosismodifikationen für Zolbetuximab waren nicht gestattet. Eine Unterbrechung oder das Absetzen der Therapie mit Zolbetuximab aufgrund von Nebenwirkungen wurde gemäß den Vorgaben im Studienprotokoll in Abhängigkeit von Art und Schwere der auftretenden Toxizität durchgeführt.

Die Patienten erhielten in Kombination mit Zolbetuximab insgesamt bis zu zwölf Behandlungen mit mFOLFOX6 als intravenöse Infusion alle zwei Wochen an den Tagen 1, 15 und 29 über vier oder mehr Zyklen. Die Behandlung mit mFOLFOX6 setzte sich aus vier Einzelkomponenten zusammen:

- Oxaliplatin als intravenöse Infusion in einer Dosierung von 85 mg/m² Körperoberfläche über einen Zeitraum von mindestens zwei Stunden
- Folinsäure als intravenöse Infusion in einer Dosierung von 400 mg/m² KOF über einen Zeitraum von mindestens zwei Stunden
- 5-FU als intravenöse Bolus-Infusion in einer Dosierung von 400 mg/m² KOF über einen Zeitraum von fünf bis 15 Minuten
- 5-FU als intravenöse Dauer-Infusion in einer Dosierung von 2.400 mg/m² KOF über einen Zeitraum von 46 bis 48 Stunden

Eine Dosisreduktion der Einzelkomponenten war nach der ersten Gabe in Abhängigkeit von Art und Schwere der auftretenden Toxizität entsprechend dem Protokoll erlaubt. Insgesamt konnten zwei Reduktionsschritte für jede Einzelkomponenten durchgeführt werden. Wenn die Gabe von mFOLFOX6 verschoben oder abgebrochen werden musste, konnten die Patienten die Behandlung mit Zolbetuximab nach Ermessen des Prüfarztes fortsetzen.

Ab dem fünften Zyklus konnten die Patienten die Behandlung mit 5-FU und Folinsäure nach Ermessen des Prüfarztes bis zum Erreichen der Kriterien für einen Abbruch der

Studienmedikation fortsetzen. Für Oxaliplatin war die Behandlung auf maximal zwölf Anwendungen begrenzt.

Die Behandlung mit Zolbetuximab + mFOLFOX6 erfolgte bis zur radiologischen Krankheitsprogression beurteilt durch ein IRC, dem Abbruch der Studienmedikation aus Toxizitätsgründen, dem Beginn einer weiteren Anti-Krebs-Therapie oder dem Eintreten weiterer Kriterien für einen Behandlungsabbruch gemäß Studienprotokoll.

Placebo in Kombination mit mFOLFOX6

Die Patienten im Kontrollarm erhielten Placebo in Kombination mit mFOLFOX6 in 42-tägigen Zyklen. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patienten eine 0,9 %ige Kochsalzlösung als Placebo-Infusion. Für die mFOLFOX6-Gabe galten die gleichen Parameter wie im Interventionsarm.

Endpunkte und Erhebung

Primärer Endpunkt war das PFS (erhoben durch ein IRC), definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Eintreten einer radiologischen Krankheitsprogression (gemäß RECIST Version 1.1), beurteilt durch ein verblindetes IRC, oder bis zum Tod aus jeglichem Grund.

Die sekundären Endpunkte der Studie umfassten u. a. das Gesamtüberleben, die Gesamtansprechrate (ORR), die Dauer des Ansprechens (DOR) die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (beurteilt anhand EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OG25, Schmerzintensität anhand der NRS; EQ-5D-5L) sowie die Sicherheit. Explorative Endpunkte umfassten insbesondere die Zeit bis zur Krankheitsprogression (TTP), das progressionsfreie Überleben nach anschließender Krebstherapie (PFS2) und die Krankheitskontrollrate (DCR).

Das Therapieansprechen wurde bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Beginn einer weiteren Anti-Krebs-Therapie alle neun Wochen (oder alle zwölf Wochen, wenn der Patient bereits 54 Wochen an der Studie teilgenommen hatte) beurteilt. Jeweils 30 Tage und 90 Tage (\pm sieben Tage) nach Einnahme der letzten Studienmedikation erfolgte eine Sicherheitsnachbeobachtung. Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden ebenfalls bis zur letzten Einnahme der Studienmedikation sowie zum Zeitpunkt der 30- und 90Tage Sicherheitsnachbeobachtung erhoben. Nach einer Krankheitsprogression wurden die Patienten im Rahmen der Langzeit-Nachbeobachtung mindestens alle zwölf Wochen gemäß lokaler Richtlinien weiter beobachtet, um nachfolgende Therapien, ein Fortschreiten der Erkrankung nach einer weiteren Anti-Krebs-Therapie (PFS2) und den Überlebensstatus zu erheben. Nach Erreichen des PFS2 oder nach Beginn einer weiteren Anti-Krebs-Therapie traten die Patienten in die Überlebensnachbeobachtung ein, diese erfolgte alle zwölf Wochen bis zum Tod.

Statistische Methoden und Fallzahlplanung

Für die Studie SPOTLIGHT waren eine finale Analyse für den primären Endpunkt PFS sowie eine Interimsanalyse und eine finale Analyse für das OS geplant. Die finale Analyse des primären Endpunkts sollte zum Zeitpunkt des Eintritts von ungefähr 300 PFS-Ereignissen

durchgeführt werden. Eine Interimsanalyse des PFS war nicht geplant. Insgesamt sollten ca. 550 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Bei einem angenommenen HR von 0,67 (Annahme eines medianen PFS von 9 Monaten im Zolbetuximab-Arm und sechs Monaten im Kontrollarm) und den geplanten 300 PFS-Ereignissen bei finaler Analyse resultierte somit eine Power von 93,4 % bei einer einseitigen Typ-I-Fehlerrate von 0,025. Die Interimsanalyse für das OS war zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse vorgesehen. Die finale OS-Analyse war bei Auftreten von 396 Todesfällen geplant.

Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts (09.09.2022) waren insgesamt 313 PFS-Ereignisse eingetreten und die finale Analyse des PFS sowie die OS-Interimsanalyse wurden durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt waren 326 von 396 OS-Ereignissen für die finale OS-Analyse aufgetreten (siehe Tabelle 4-22). Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts waren 414 OS-Ereignisse aufgetreten.

Tabelle 4-22: Analyse-Zeitpunkte für PFS und OS – SPOTLIGHT

Typ der Analyse	Anzahl erfolgter Ereignisse	Anzahl benötigter Ereignisse
PFS (IRC)		
Finale Analyse	313 PFS-Ereignisse	300 PFS-Ereignisse
OS		
Primäre Analyse	326 OS-Ereignisse	300 PFS-Ereignisse
Finale Analyse	414 OS-Ereignisse	396 OS-Ereignisse
Quelle: (26)		
Abkürzungen: IRC: <i>Independent Review Committee</i> ; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben.		

Charakterisierung der Studienpopulation

Patientenfluss

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts vom 08.09.2023 erhielten noch 38 Patienten im Zolbetuximab-Arm (13,4 %) und 25 Patienten im Kontrollarm (8,9 %) eine Behandlung mit der Studienmedikation. In der Interventionsgruppe unter Zolbetuximab + mFOLFOX6 brachen 86,6 % der Patienten die Behandlung mit beiden Komponenten ab, im Kontrollarm lag der Anteil bei 91,1 %. Der häufigste Grund für einen Behandlungsabbruch im Zolbetuximab-Arm war mit 53,4 % (151 Patienten) eine Krankheitsprogression. Im Kontrollarm war der primäre Grund für einen Behandlungsabbruch ebenfalls eine Krankheitsprogression, der Anteil lag mit 69,5 % (196 Patienten) deutlich höher als im Zolbetuximab-Arm.

Tabelle 4-23: Patientenfluss nach Behandlungsarmen in der Studie SPOTLIGHT (Finaler Datenschnitt vom 08.09.2023)

	Zolbetuximab + mFOLFOX6 (N = 283) n (%)	Placebo + mFOLFOX6 (N = 282) n (%)
Patienten mit Behandlungsabbruch (beider Komponenten)		
Ja	245 (86,6)	257 (91,1)
Nein	38 (13,4)	25 (8,9)
Primärer Grund für den Abbruch der Studienmedikation		
Unerwünschtes Ereignis	27 (9,5)	13 (4,6)
Tod	15 (5,3)	18 (6,4)
<i>Lost to Follow-up</i>	1 (0,4)	0
Andere Gründe	23 (8,1)	18 (6,4)
Krankheitsprogression	151 (53,4)	196 (69,5)
Protokollverletzung	1 (0,4)	0
Zurückgezogene Einwilligung	31 (11,0)	19 (6,7)
Quelle: (54)		
Abkürzungen: mFOLFOX6: 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse.		

Behandlungs- und Beobachtungsdauern

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts lag die mediane Behandlungsdauer bei 213,0 Tagen mit Zolbetuximab und bei 150,0 bis 208,0 Tagen bei mFOLFOX6 im Zolbetuximab + mFOLFOX6-Arm. Im mFOLFOX6-Arm lag die mediane Behandlungsdauer bei 212,5 Tagen mit Placebo und bei 148,0 bis 181,5 Tagen mit mFOLFOX6.

Die Nachbeobachtung der Patienten hinsichtlich der einzelnen Endpunkte war zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Beim Gesamtüberleben lag die mediane Behandlungsdauer im Zolbetuximab + mFOLFOX6-Arm bei 16,5 Monaten, im mFOLFOX6-Arm bei 14,3 Monaten.

Tabelle 4-24: Behandlungs- und Beobachtungsdauer in der Studie SPOTLIGHT (finaler Datenschnitt vom 08.09.2023), ITT- bzw. SAF-Population

Studie SPOTLIGHT	Zolbetuximab + mFOLFOX6		Placebo + mFOLFOX6	
	N	Median (Q1; Q3) Mittelwert (SD) Min./Max.	N	Median (Q1; Q3) Mittelwert (SD) Min./Max.
Dauer der Behandlung mit der Studienmedikation (Tage) – SAF-Population				
Zolbetuximab/Placebo	279	213,0 (n. d.) 306,5 (310,7) 1/1.603	278	212,5 (n. d.) 270,9 (239,3) 1/1.395
Oxaliplatin	274	150,0 (n. d.) 131,4 (56,66) 1/267	278	148,0 (n. d.) 130,1 (51,79) 1/253
Folinsäure (=Leucovorin) ^a	178	189,0 (n. d.) 271,7 (281,6) 1/1.373	187	170,0 (n. d.) 232,0 (228,7) 1/1.388
5-FU (Bolus-Infusion)	272	160,0 (n. d.) 239,3 (263,4) 1/1.330	277	151,0 (n. d.) 207,3 (205,6) 1/1.305
5-FU (46-48 Stunden-Infusion)	273	208,0 (n. d.) 310,8 (285,0) 2/1.375	278	181,5 (n. d.) 255,1 (229,5) 3/1.390
Beobachtungsperioden (Monate)				
Gesamtüberleben – ITT-Population	283	16,5 (7,7; 25,3) 17,8 (12,31) 0/53	282	14,3 (7,8; 22,0) 16,0 (10,62) 0/49
Progressionsfreies Überleben (IRC) – ITT-Population	283	8,3 (4,2; 15,1) 11,0 (9,80) 0/51	282	7,6 (4,2; 12,5) 9,3 (7,62) 0/45
Progressionsfreies Überleben (INV) – ITT-Population	283	8,2 (4,2; 15,1) 11,1 (9,94) 0/51	282	7,8 (4,2; 12,2) 9,3 (7,65) 0/45
EORTC QLQ-C30 – ITT-Population	273	8,6 (4,6; 15,9) 11,4 (10,07) 0/53	271	8,2 (4,7; 12,9) 10,0 (7,99) 0/46
EORTC QLQ-OG25 – ITT-Population	273	8,6 (4,6; 15,9) 11,4 (10,07) 0/53	271	8,2 (4,7; 12,9) 10,0 (7,99) 0/46
Schmerzintensität anhand der NRS – ITT-Population	273	8,6 (4,6; 15,9) 11,4 (10,05) 0/53	271	8,2 (4,7; 12,9) 10,0 (7,99) 0/46
EQ-5D VAS – ITT-Population	273	8,6 (4,6; 15,9) 11,4 (10,07) 0/53	271	8,3 (4,7; 12,9) 10,0 (7,99) 0/46

Studie SPOTLIGHT	Zolbetuximab + mFOLFOX6		Placebo + mFOLFOX6	
	N	Median (Q1; Q3) Mittelwert (SD) Min./Max.	N	Median (Q1; Q3) Mittelwert (SD) Min./Max.
Beobachtungsperioden (Tage)				
Endpunkte zur Sicherheit – SAF-Population	279	10,2 (5,4; 17,6) 13,0 (9,82) 0/53	278	9,9 (6,6; 15,1) 11,7 (7,68) 0/46
Unerwünschte Ereignisse (jegliches UE) – SAF-Population	279	8,5 (4,5; 15,8) 11,6 (10,02) 0/53	278	8,5 (5,2; 13,2) 10,4 (7,71) 0/46
Quelle: (54) a: Levofolinsäure wurde nicht separat aufgeführt (spezifisch für Japan)				
Abkürzungen: 5-FU: Fluorouracil; EORTC QLQ-C30: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i> (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 Items); EORTC QLQ-OG25: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Oesophago-Gastric Module 25</i> ; EQ-5D-5L: <i>European Quality of Life Five-Domain Scale-Five-Level Scale</i> ; EQ-5D VAS: <i>European Quality of Life Five-Domain Visual Analogue Scale</i> ; INV: <i>Investigator</i> ; IRC: <i>Independent Review Committee</i> ; ITT: <i>Intention To Treat</i> ; mFOLFOX6: 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. d.: Nicht durchgeführt; NRS: Numerische Bewertungsskala; Q: Quartal; SD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>); SAF: <i>Safety Analysis Set</i> ; UE: Unerwünschtes Ereignis.				

Patientencharakteristika

Wie in Tabelle 4-15 ersichtlich, ergeben sich hinsichtlich der Patientencharakteristika, sowie der medizinischen Vorgeschichte, keine bedeutenden Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen der SPOTLIGHT-Studie.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die für dieses Dossier relevante Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN18.2-positiv sind. In die Studie SPOTLIGHT wurden insgesamt 565 Patienten in 232 Studienzentren in 20 Ländern eingeschlossen, darunter 80 Zentren in Europa und elf Zentren in Deutschland. Ca. 11 - 12 % der Patienten wurden in japanischen Zentren behandelt (Zolbetuximab + mFOLFOX6: 11,3 %; Placebo + mFOLFOX6: 11,7 %), aus chinesischen Zentren stammten nur 6 – 7 % der Patienten (Zolbetuximab + mFOLFOX6: 6,7 %; Placebo + mFOLFOX6: 6,0 %). Mehr als die Hälfte Zolbetuximab + mFOLFOX6: 53,6 %; Placebo + mFOLFOX6: 53,0 %) der in die Studie SPOTLIGHT eingeschlossenen Patienten waren Kaukasier.

Insgesamt erkrankten Männer häufiger an einem Magenkarzinom bzw. Karzinom des GEJ als Frauen, im Jahr 2019 wurden laut ZfKD in Deutschland 61,4 % der neudiagnostizierten Fälle bei Männern und 38,6 % der Fälle bei Frauen identifiziert (55) Diese Verteilung spiegelt sich auch in der Patientenpopulation der Studie SPOTLIGHT wider, ca. 62 % der eingeschlossenen

Patienten waren Männer. Das Risiko, an einem Magenkarzinom bzw. Karzinom des GEJ zu erkranken nimmt mit zunehmendem Alter kontinuierlich zu. Das mittlere Erkrankungsalter liegt laut RKI im Jahr 2018 bei Männern bei 71 Jahren und bei Frauen bei 76 Jahren (56). Die Patienten der Studie SPOTLIGHT hatten ein medianes Alter von 62 Jahren (Zolbetuximab + mFOLFOX6) bzw. 60 Jahren (Placebo + mFOLFOX6), insgesamt waren über ein Drittel der eingeschlossenen Patienten über 65 Jahre alt. Die jüngere Altersstruktur in den Studien ist auch darauf zurückzuführen, dass v.a. jüngere Patienten für eine Behandlung mit Kombinationschemotherapie-Regimen infrage kommen. Das Therapieregime mFOLFOX6, welches im beiden Armen verabreicht wird, stellt eine relevante Therapie (Off-Label) im deutschen Versorgungskontext dar.

Insgesamt betrachtet lassen sich die Charakteristika der Patienten und Ergebnisse der Studie SPOTLIGHT auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-25: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
GLOW	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
FAST	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
Ergänzend dargestellte Studien							
SPOTLIGHT (ergänzende Darstellung)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie GLOW

Bei der Studie GLOW handelt sich um eine internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie.

Die Randomisierung der Patienten auf die zwei Behandlungsarme im Verhältnis 1:1 fand nach erfolgter *Screening*-Periode statt. Die Probanden wurden beim *Screening* im IRT erfasst, um eine Probandennummer zu generieren. Die Randomisierungsnummer wurde auf Grundlage der vom IRT erhaltenen Informationen vergeben. Die Behandlung wurde daraufhin zufällig auf die zwei Studienarme durch das IRT-System zugeordnet und die Verdeckung der Gruppenzuteilung folglich gewährleistet.

Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils in Kombination mit CAPOX. Alle Patienten, Prüfer, das Personal der Studienzentren sowie die Mitarbeiter des Sponsors und deren Vertreter waren somit hinsichtlich der beiden Studienarme verblindet, d. h. sie hatten keine Kenntnis von der jeweilig verabreichten Studienmedikation. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung waren die Zolbetuximab- und Placebo-Infusionslösungen bezüglich ihres Aussehens und ihrer Verpackung identisch. Zudem wurden sie in gleicher Weise und Häufigkeit verabreicht.

Aus den Studienberichten und der Publikation ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Darüber hinaus wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Effekte identifiziert.

Unter Berücksichtigung der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, der verdeckten Gruppenzuteilung, der Verblindung der Patienten, behandelnden Ärzte sowie des Sponsors, einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung und hinsichtlich des Fehlens sonstiger endpunktübergreifender Verzerrungsaspekte wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene demnach insgesamt als niedrig eingestuft.

Studie FAST

Bei der Studie FAST handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, offen durchgeführte Phase-II-Studie.

Die Patienten wurden über ein interaktives *Voice-/Web-Response-System* im Verhältnis 1:1 in Arm A und Arm B randomisiert. Mit der Aufnahme von Arm C wurde die Randomisierung auf 1:1:7 umgestellt, um mehr Patienten in Arm C aufzunehmen und die Anzahl der Patienten in Arm A und Arm B zu erreichen. Sobald die Anzahl der Patienten in Arm C die Anzahl der Patienten in den Armen A und B erreicht hatte, wurde die Randomisierung auf 1:1:1 umgestellt, um die geplante Anzahl von Patienten zu erreichen.

Bei der Studie FAST handelt es sich um eine offene Studie, in der weder die Patienten noch die Behandler bzw. Prüfer verblindet waren. Eine Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit bei den Behandlern wie auch bei den Patienten wird nicht auf Studienebene diskutiert, sondern separat für jeden Endpunkt, da die Endpunkterhebung und -

bewertung nicht für jeden Endpunkt in gleichem Maße von dem offenen Studiendesign beeinflusst werden.

Im Studienbericht gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Darüber hinaus wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Effekte identifiziert.

Unter Berücksichtigung der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung und hinsichtlich des Fehlens sonstiger endpunktübergreifender Verzerrungsaspekte wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene demnach insgesamt als niedrig eingestuft.

Studie SPOTLIGHT (ergänzende Darstellung)

Bei der Studie SPOTLIGHT handelt sich um eine internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie.

Die Randomisierung der Patienten auf die zwei Behandlungsarme im Verhältnis 1:1 fand nach erfolgter *Screening*-Periode statt. Die Probanden wurden beim *Screening* im IRT erfasst, um eine Probandennummer zu generieren. Die Randomisierungsnummer wurde auf Grundlage der vom IRT erhaltenen Informationen vergeben. Die Behandlung wurde daraufhin zufällig auf die zwei Studienarme durch das IRT-System zugeordnet und die Verdeckung der Gruppenzuteilung folglich gewährleistet.

Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils in Kombination mit mFOLFOX6. Alle Patienten, Prüfarzte, das Personal der Studienzentren sowie die Mitarbeiter des Sponsors und deren Vertreter waren somit hinsichtlich der beiden Studienarme verblindet, d. h. sie hatten keine Kenntnis von der jeweilig verabreichten Studienmedikation. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung waren die Zolbetuximab- und Placebo-Infusionslösungen bezüglich ihres Aussehens und ihrer Verpackung identisch. Zudem wurden sie in gleicher Weise und Häufigkeit verabreicht.

Aus den Studienberichten und den Publikationen ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Darüber hinaus wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Effekte identifiziert.

Unter Berücksichtigung der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, der verdeckten Gruppenzuteilung, der Verblindung der Patienten, behandelnden Ärzte sowie des Sponsors, einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung und hinsichtlich des Fehlens sonstiger endpunktübergreifender Verzerrungsaspekte wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene demnach insgesamt als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamtüberleben (OS)	Progressionsfreies Überleben (PFS)	Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30	Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25	Symptomatik anhand des EORTC QLQ-STO22	Schmerz anhand der NRS	EQ-5D VAS
GLOW	ja	ja	ja	ja	ja*	ja	ja
FAST	ja	ja	ja	nein	ja	nein	nein
Metaanalyse	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Ergänzend dargestellte Studien							
SPOTLIGHT	ja	ja	ja	ja	nein	ja	ja
Studie	Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30	Unerwünschte Ereignisse (UE) inkl. SOC/PT	Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) inkl. SOC/PT	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) inkl. SOC/PT	Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE	UE von besonderem Interesse (UEBI)	
GLOW	ja	ja	ja	ja	ja	ja	
FAST	ja	ja	ja	ja	ja	ja**	
Metaanalyse	ja	ja	ja	ja	ja	ja**	
Ergänzend dargestellte Studien							
SPOTLIGHT	ja	ja	ja	ja	ja	ja	

*: Es wurden im Anschluss an den EORTC QLQ-OG25 zusätzlich zwei Items des EORTC QLQ-STO22 bei der Studie GLOW abgefragt, jedoch nicht der vollständige Fragebogen

** : Die UEBI Abdominalschmerz, Anämie und Neutropenie waren in der Studie FAST nicht als UEBI definiert, für diese konnte keine Metaanalyse gerechnet werden.

Abkürzungen: CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; EORTC QLQ-C30: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 Items); EORTC QLQ-OG25: *European Organisation for Research and Treatment of*

Cancer Quality of Life Questionnaire Oesophago-Gastric Module 25; EORTC QLQ-STO22: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Stomach 22; EQ-5D VAS: European Quality of Life Visual Analogue Scale; NRS: Numerische Bewertungsskala; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UEBI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse.

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

4.3.1.3.1.1 Endpunktkategorie „Mortalität“ – RCT

4.3.1.3.1.1.1 Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst drei Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Metaanalyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsarme
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Metaanalyse geeignet sind, sollen die Metaanalysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus

mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtüberleben“

Studie	Operationalisierung
GLOW	<p>Das Gesamtüberleben war definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod aus jeglichem Grund. Es wurden alle aufgetretenen Ereignisse bis zum jeweiligen Datenschnitt berücksichtigt, unabhängig davon, ob diese während der Einnahme der Studienmedikation oder nach Abbruch dieser aufgetreten sind.</p> <p><u>Zensierung</u></p> <p>Patienten, die zum Zeitpunkt des jeweiligen Datenschnittes noch am Leben waren, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt des Lebens zensiert. Patienten, die nach dem Datenschnitt verstorben sind oder bei denen der letzte bekannte Zeitpunkt des Lebens nach dem Datenschnitt lag, wurden zum Zeitpunkt des Datenschnittes zensiert.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Der Überlebensstatus wurde während der Behandlung mit der Studienmedikation sowie nach Abbruch der Studienmedikation zu folgenden Zeitpunkten dokumentiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zu jeder Visite während der Behandlung • alle neun Wochen innerhalb der ersten 54 Wochen, danach alle zwölf Wochen für Patienten, die die Studienmedikation vor Eintreten einer Krankheitsprogression abgebrochen haben (Nachbeobachtungsphase bis zum Eintreten einer Krankheitsprogression oder Initiierung einer nachfolgenden Anti-Krebs-Therapie) • alle zwölf Wochen für Patienten bis zum Eintreten einer nachfolgenden Krankheitsprogression oder Initiierung einer weiteren Anti-Krebs-Therapie (Langzeitnachbeobachtung) • alle zwölf Wochen im Rahmen der Überlebensnachbeobachtung <p><u>Patientenrelevanz</u></p> <p>Angaben zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ erfolgte die Auswertung anhand einer Ereigniszeitanalyse unter Verwendung einer stratifizierten Cox Proportional Hazard Regression und eines stratifizierten Log-Rank Tests auf Basis der ITT-Population. Für die Wahrscheinlichkeit, nach 12, 24, 36, und 48 Monaten ohne Ereignis zu bleiben, wurden Kaplan-Meier-Schätzer ermittelt. Für Details wird auf Abschnitt 4.2.5.2.3 verwiesen.</p> <p>Dargestellt wird der finale Datenschnitt vom 12.01.2024, welcher die Studienvisiten unter Behandlung sowie Sicherheitsnachbeobachtung, Nachbeobachtungsphase, Langzeit- und Überlebensnachbeobachtung umfasst. Der primäre Datenschnitt vom 07.10.2022 wird ergänzend im separaten Anhang 4-G1 dargestellt.</p>
FAST	<p>Das Gesamtüberleben war definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod aus jeglichem Grund. Es wurden alle aufgetretenen Ereignisse bis zum jeweiligen Datenschnitt berücksichtigt, unabhängig davon, ob diese während der Einnahme der Studienmedikation oder nach Abbruch dieser aufgetreten sind.</p> <p><u>Zensierung</u></p> <p>Patienten, die zum Zeitpunkt des jeweiligen Datenschnittes noch am Leben waren oder welche die Studie aus anderen Gründen als dem Tod abgebrochen haben, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt des Lebens zensiert.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><u>Erhebung</u></p> <p>Der Überlebensstatus wurde während der Behandlung mit der Studienmedikation sowie nach Abbruch der Studienmedikation zu folgenden Zeitpunkten dokumentiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zu jeder Visite während der Behandlung • Der Visite zu Behandlungsende • Alle drei Wochen in der fortzusetzenden Behandlung mit Zolbetuximab • Alle zwölf (± 2) Wochen in der Überlebensnachbeobachtung bis zum Tod oder der Rücknahme der Einwilligung <p><u>Patientenrelevanz</u></p> <p>Angaben zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Die Auswertung erfolgte analog zur Studie GLOW (hier auf Basis der mITT-Population). Für Details wird auf Abschnitt 4.2.5.2.3 verwiesen.</p> <p>Dargestellt wird der finale Datenschnitt vom 31.01.2019, welcher die Studienvisiten unter Behandlung sowie Sicherheitsnachbeobachtung, Nachbeobachtungsphase und Überlebensnachbeobachtung umfasst.</p>
Metaanalyse	Die Ergebnisse der Studien GLOW und FAST wurden im Rahmen eines statistischen Modells mit festen Effekten metaanalytisch zusammengefasst. Die gepoolten Behandlungseffekte wurden unter Verwendung einer inversen Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte ($\log(\text{HR})$) und Varianzen berechnet. Ergebnisse werden tabellarisch sowie graphisch in Form von Forest Plots dargestellt.
SPOTLIGHT (ergänzende Darstellung)	<p>Das OS wurde in der Studie SPOTLIGHT analog der Studie GLOW operationalisiert. Die Zensierungsregeln und die Erhebungszeitpunkte waren ebenfalls identisch.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u></p> <p>Angaben zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Die Auswertung erfolgte analog zur Studie GLOW. Für Details wird auf Abschnitt 4.2.5.2.3 verwiesen.</p> <p>Dargestellt wird der finale Datenschnitt vom 08.09.2023, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich Sicherheitsnachbeobachtung, Nachbeobachtungsphase, Langzeit- und Überlebensnachbeobachtung beinhaltet. Der primäre Datenschnitt vom 09.09.2022 wird ergänzend im separaten Anhang 4-G4 dargestellt.</p>
Quelle: (26, 27, 60)	
Abkürzungen: ITT: <i>Intention To Treat</i> ; mITT: <i>modified ITT</i> .	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GLOW	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
FAST	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Ergänzend dargestellte Studien						
SPOTLIGHT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studien GLOW, FAST und SPOTLIGHT (ergänzend dargestellt) wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. GLOW und SPOTLIGHT wurden doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Die Studie FAST hatte ein offenes Design, durch das sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation hatten.

Der Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ wurde in der ITT bzw. mITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde jeweils adäquat umgesetzt.

Zudem zählt das „Gesamtüberleben (OS)“ aufgrund seiner objektiven Bestimmbarkeit zu den harten klinischen Endpunkten, welcher ohne subjektive Beeinflussung durch die Patienten oder Prüfarzte erhoben werden kann.

Aus den Studienberichten und den Publikationen ergaben sich jeweils keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurde daher für die Studie GLOW und die Studie SPOTLIGHT (ergänzend dargestellt) insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F).

Nachfolgende antineoplastische Therapien nach Abbruch der Studienmedikation

Tabellen mit einer Übersicht der nachfolgenden antineoplastischen Therapien nach Abbruch der Studienmedikation in den Studien GLOW, FAST und SPOTLIGHT finden sich in den separaten Anhängen 4-G1, 4-G2 und 4-G4 .

In der Studie GLOW erhielten in beiden Behandlungsarmen ca. die Hälfte der Patienten eine nachfolgende antineoplastische Therapie. Die Patienten erhielten am häufigsten Taxane, Pyrimidin-Analoga und/oder PD-1/PD-L1-Inhibitoren.

In der Studie FAST erhielten ca. 40 % der Patienten in beiden Behandlungsarmen eine nachfolgende antineoplastische Therapie. Die Patienten erhielten am häufigsten Taxane und/oder Pyrimidin-Analoga.

In der Studie SPOTLIGHT (ergänzende Darstellung) erhielten in beiden Behandlungsarmen mehr als die Hälfte der Patienten eine nachfolgende antineoplastische Therapie. Die Patienten erhielten am häufigsten Taxane, Pyrimidin-Analoga und/oder PD-1/PD-L1-Inhibitoren sowie Ramucirumab.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Time-to-Event-Analyse), (m)ITT-Population

Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie		(Placebo +) Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie
	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Metaanalyse	225/310 (72,6)	14,4 ^d [12,5, 16,5]	261/311 (83,9)	11,1 ^d [9,8, 12,6]	0,699 [0,582; 0,839] p = 0,0001
GLOW	180/254 (70,9)	14,3 [12,1; 16,4]	207/253 (81,8)	12,2 [10,3; 13,7]	0,763 [0,622; 0,936] p = 0,0094
FAST	45/56 (80,4)	16,5 [10,3; 22,6]	54/58 (93,1)	8,9 [7,1; 11,0]	0,493 [0,328; 0,742] p = 0,0006
Quelle: (51-53)					

Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie		(Placebo +) Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie
	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
<p>GLOW: Zolbetuximab + CAPOX versus Placebo + CAPOX. Finaler Datenschnitt: 12.01.2024 FAST: Zolbetuximab + EOX versus EOX. Finaler Datenschnitt: 31.01.2019 Ergebnisse der Metaanalyse basierend auf inverser Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte und Varianzen.</p> <p>a: Mediane basierend auf der Brookmeyer-Crowley Methode b: GLOW: HR und 95% KI basierend auf stratifiziertem (Region [Asien vs. nicht-Asien], Anzahl der Organe mit Metastasen [0-2 vs. ≥ 3] und vorherige Gastrektomie [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell. FAST: HR und 95% KI basierend auf stratifiziertem (Messbarkeit der Erkrankung gemäß RECIST v1.1 zu <i>Baseline</i> [messbar vs. nicht messbar]) Cox-Regressionsmodell. c: Der p-Wert der Einzelstudien basiert auf einem stratifizierten log-rank Test. d: Median ergänzend berechnet auf Basis einer gepoolten Analyse.</p> <p>Abkürzungen: CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; EOX: Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; RECIST: <i>Response Criteria in Solid Tumors</i>.</p>					

In der Metaanalyse der finalen Datenschnitte waren 72,6 % (225/310) der Patienten unter Zolbetuximab + Kombinationschemotherapie sowie 83,9 % (261/311) der Patienten unter Kombinationschemotherapie allein verstorben. Das mediane OS betrug 14,4 versus 11,1 Monate, was einem Unterschied im medianen Überleben von 3,3 Monaten zugunsten von Zolbetuximab + Kombinationschemotherapie entspricht. Gegenüber der Kombinationschemotherapie (CAPOX oder EOX) konnte durch die jeweilige Zugabe von Zolbetuximab das Sterberisiko statistisch signifikant um 30 % reduziert werden (HR: 0,699 (95 %-KI [0,582; 0,839]), $p = 0,0001$). Auch bei den Überlebensraten zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil (Tabelle 4-30). Zu Monat 24 waren diese im Interventionsarm bereits 80 % höher und ab Monat 36 mehr als doppelt so hoch als im Vergleichsarm.

Auf Ebene der Einzelstudien lag konsistent jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Zolbetuximab + Kombinationschemotherapie vor, mit Reduktionen des Sterberisikos um 24 % in GLOW bzw. 51 % in FAST. Der Test auf statistische Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien war nicht signifikant ($I^2 = 71,6$ %; $p = 0,0607$) (siehe Abbildung 5).

Tabelle 4-30: Ergänzende Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Überlebensraten*), (m)ITT-Population

Studie	Monat	Zolbetuximab + Chemotherapie	(Placebo +) Chemotherapie	Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie	
		Überlebensrate (%) [95 %-KI]	Überlebensrate (%) [95 %-KI]	Absolute Differenz [95 %-KI] p-Wert	Relative Differenz (ergänzend)
Gepoolte Analyse GLOW + FAST	12	57,7 [51,8; 63,2]	46,8 [40,9; 52,4]	11,0 [2,9; 19,1] p = 0,0079	+23 %
	24	30,3 [24,9; 35,7]	16,6 [12,5; 21,2]	13,6 [6,7; 20,6] p = 0,0001	+83 %
	36	17,6 [12,9; 22,9]	8,2 [5,1; 12,2]	9,4 [3,2; 15,5] p = 0,0028	+115 %
	48	14,3 [9,5; 20,1]	6,8 [3,6; 11,3]	7,5 [0,9; 14,1] p = 0,0254	+110 %
GLOW	12	56,7 [50,1; 62,7]	50,4 [43,9; 56,6]	6,2 [-2,8; 15,3] p = 0,1739	+13 %
	24	29,0 [23,2; 35,1]	18,8 [14,0; 24,2]	10,2 [2,4; 18,1] p = 0,0108	+54 %
	36	18,3 [12,9; 24,4]	7,9 [4,4; 12,6]	10,4 [3,3; 17,5] p = 0,0039	+132 %
	48	16,8 [11,3; 23,2]	7,9 [4,4; 12,6]	8,9 [1,6; 16,2] p = 0,0166	+113 %
FAST	12	62,4 [48,0; 73,9]	31,1 [19,5; 43,5]	31,3 [13,4; 49,2] p = 0,0006	+101 %
	24	35,4 [22,7; 48,2]	7,3 [2,4; 16,2]	28,1 [13,3; 42,8] p = 0,0002	+385 %
	36	16,6 [7,9; 28,2]	7,3 [2,4; 16,2]	9,3 [-3,2; 21,8] p = 0,1430	+127 %
	48	12,5 [5,1; 23,3]	5,5 [1,4; 13,7]	7,0 [-4,1; 18,0] p = 0,2149	+127 %

Quelle: (51-53)

GLOW: Zolbetuximab + CAPOX versus Placebo + CAPOX. Finaler Datenschnitt: 12.01.2024

FAST: Zolbetuximab + EOX versus EOX. Finaler Datenschnitt: 31.01.2019

Überlebensraten basierend auf Kaplan-Meier. Konfidenzintervalle basierend auf log-log Transformation nach Kalbfleisch-Prentice. Konfidenzintervalle und Teststatistik für absolute Differenz in Überlebensraten basierend auf gepooltem Standardfehler.

Abkürzungen: CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; EOX: Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin; KI: Konfidenzintervall.

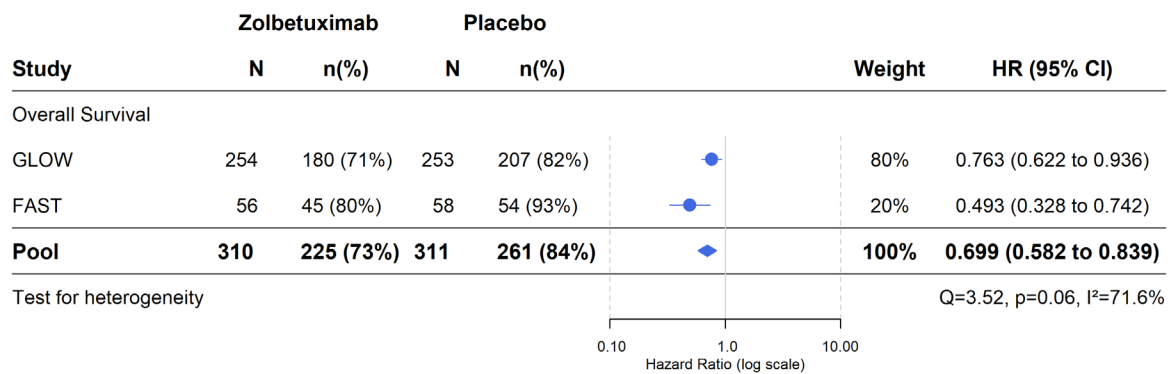


Abbildung 5: Forest-Plot der Metaanalyse zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)

Quelle: (51)

Zugehörige Kaplan-Meier Kurven zu den Studien GLOW und FAST sind in Abbildung 6 und Abbildung 7 dargestellt. Die Ergebnisse früherer Datenschnitte sind konsistent zu den jeweiligen finalen Datenschnitten.

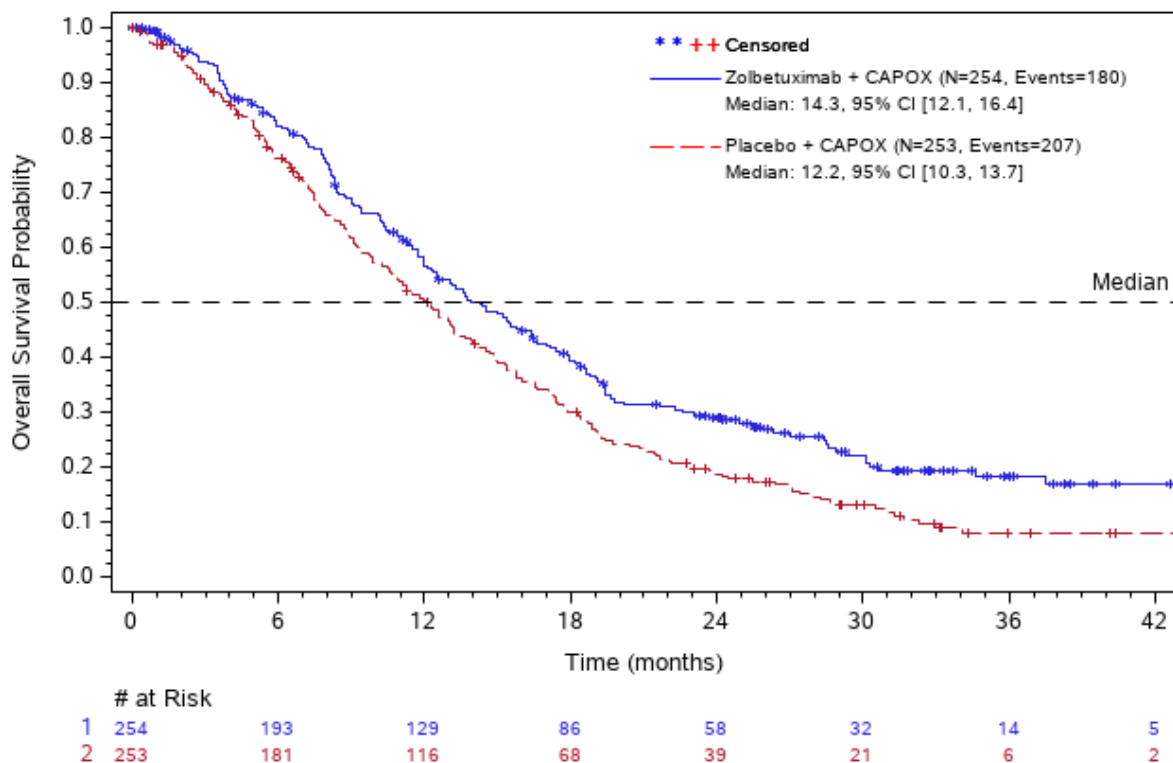


Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve zum Gesamtüberleben – (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) Studie GLOW (ITT-Population)

Quelle: (52)

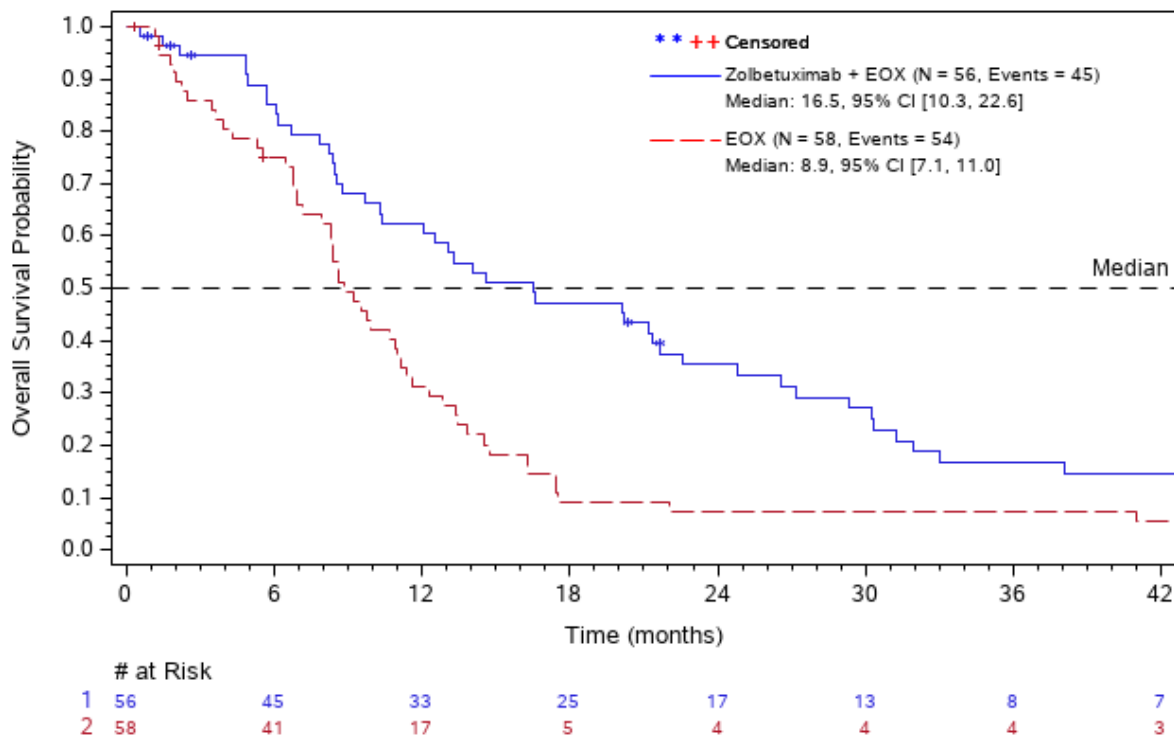


Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve zum Gesamtüberleben – (finaler Datenschnitt vom 31.01.2019) Studie FAST (mITT-Population)

Quelle: (53)

Studie SPOTLIGHT (ergänzende Darstellung)

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event-Analyse*), ITT-Population

Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie		(Placebo +) Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie
	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
SPOTLIGHT	197/283 (69,6)	18,2 [16,1; 20,6]	217/282 (77,0)	15,6 [13,7; 16,9]	0,784 [0,644; 0,954] p = 0,0149

Quelle: (54)

SPOTLIGHT: Zolbetuximab + mFOLFOX6 versus Placebo + mFOLFOX6. Finaler Datenschnitt: 08.09.2023

a: Mediane basierend auf der Brookmeyer-Crowley Methode

b: HR und 95% KI basierend auf stratifiziertem (Region [Asien vs. nicht-Asien], Anzahl der Organe mit Metastasen [0-2 vs. ≥ 3] und vorherige Gastrektomie [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell.

c: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mFOLFOX6: 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse

In der Studie SPOTLIGHT waren zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts vom 08.09.2023 insgesamt 69,6 % (197/283) der Patienten im Zolbetuximab-Arm sowie 77,0 % (217/282) der Patienten im Kontrollarm verstorben. Das mediane OS betrug unter Zolbetuximab in Kombination mit mFOLFOX6 18,2 Monate (95 %-KI [16,1; 20,6]) bzw. 15,6 Monate (95 %-KI [13,7; 16,9]) unter Placebo in Kombination mit mFOLFOX6. Dies entspricht einem Unterschied im medianen Überleben von 2,6 Monaten zugunsten der Behandlung mit Zolbetuximab + mFOLFOX6.

Das Ergebnis zum Gesamtüberleben zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied (HR: 0,784 (95 %-KI [0,644; 0,954]); $p = 0,0149$) zugunsten von Zolbetuximab + mFOLFOX6, das Sterberisiko wurde statistisch signifikant um 22 % reduziert.

Die Überlebensraten basierend auf der Kaplan-Maier Methode betragen nach 24 Monaten 37,7 % (Zolbetuximab + mFOLFOX6) bzw. 29,5 % (Kontrollarm), nach 36 Monaten 20,9% bzw. 13,7 %, sowie nach 48 Monaten 15,6 % bzw. 11,4 % (49).

Zugehörige Kaplan-Meier Kurven und die Ergebnisse des primären Datenschnitts werden ergänzend in dem separaten Anhang 4-G4 dargestellt. Die Ergebnisse sind konsistent zum finalen Datenschnitt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Ergebnisse der Metaanalyse werden zur besseren Übersichtlichkeit zusammen mit den Ergebnissen der Einzelstudien dargestellt. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.2 Endpunktkategorie „Morbidity“ – RCT**4.3.1.3.1.2.1 Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ – RCT**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-32: Operationalisierung des Endpunkts „Progressionsfreies Überleben“

Studie	Operationalisierung
GLOW	<p>Das PFS wurde definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Eintreten einer radiologischen Krankheitsprogression (gemäß RECIST Version 1.1), beurteilt durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (<i>Independent Review Committee</i>, IRC), oder bis zum Tod aus jeglichem Grund, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p><u>Zensierung</u></p> <p>Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnittes weder eine Krankheitsprogression erfahren haben noch gestorben sind, werden zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Beurteilung oder dem Datum der Randomisierung (sofern keine Beurteilung zu oder nach Studienbeginn vorliegt) zensiert. Patienten, die eine Krankheitsprogression nach Beginn einer neuen Anti-Krebs-Therapie erfahren haben, werden zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Beurteilung vor der Initiierung einer neuen Anti-Krebs-Therapie zensiert. Weiterhin werden Patienten mit einer Krankheitsprogression oder Tod nach mehr als zwei fehlenden Beurteilungen der Erkrankung zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Beurteilung vor den fehlenden Krankheitsbeurteilungen zensiert.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Bildgebende Verfahren (Computertomographie [CT] / Magnetresonanztomographie [MRT]) wurden innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung, danach alle neun Wochen (\pm sieben Tage) in den ersten 54 Wochen ab der ersten Einnahme der Studienmedikation und dann alle zwölf Wochen (\pm sieben Tage) bis zur radiologischen Krankheitsprogression (gemäß RECIST Version 1.1, beurteilt durch das IRC) oder Beginn einer neuen Anti-Krebs-Therapie durchgeführt. Um die Vergleichbarkeit der jeweiligen Beurteilungen eines Patienten zu gewährleisten, sollten die zu Beginn der Studie verwendeten bildgebenden Verfahren während der gesamten Studie herangezogen werden.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u></p> <p>Angaben zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ erfolgte die Auswertung anhand einer Ereigniszeitanalyse unter Verwendung einer stratifizierten Cox Proportional Hazard Regression und eines stratifizierten Log-Rank Tests auf Basis der ITT-Population. Für Details wird auf Abschnitt 4.2.5.2.3 verwiesen.</p> <p>Zur Beurteilung der Robustheit des Ergebnisses wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei welcher die Krankheitsprogression durch den Prüfarzt beurteilt wurde.</p> <p>Dargestellt wird der finale Datenschnitt vom 12.01.2024, welcher die Studienvisiten unter Behandlung sowie Sicherheitsnachbeobachtung, Nachbeobachtungsphase, Langzeit- und Überlebensnachbeobachtung umfasst. Der primäre Datenschnitt vom 07.10.2022 wird ergänzend im separaten Anhang 4-G1 dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
FAST	<p>Das PFS wurde in der Studie FAST analog der Studie GLOW operationalisiert.</p> <p><u>Zensierung</u></p> <p>Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnittes weder eine Krankheitsprogression erfahren haben noch gestorben sind, werden zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Beurteilung zensiert. Patienten, bei denen zu oder nach Studienbeginn keine radiologische Beurteilung vorliegt, werden zum Zeitpunkt der ersten Einnahme der Studienmedikation zensiert. Patienten, die eine Krankheitsprogression nach Beginn einer neuen Anti-Krebs-Therapie erfahren haben, werden zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Beurteilung vor der Initiierung einer neuen Anti-Krebs-Therapie zensiert. Weiterhin werden Patienten mit einer Krankheitsprogression oder Tod nach mehr als zwei fehlenden Beurteilungen der Erkrankung zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Beurteilung vor den fehlenden Krankheitsbeurteilungen oder dem Zeitpunkt der ersten Einnahme der Studienmedikation (sofern keine Beurteilung nach Studienbeginn vorliegt) zensiert.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Bildgebende Verfahren (CT / MRT) wurden innerhalb von neun Tagen vor der ersten Einnahme der Studienmedikation, danach alle sechs Wochen (\pm vier Tage) in den ersten 31 Wochen ab Randomisierung und dann alle zwölf Wochen (\pm vier Tage) bis zur radiologischen Krankheitsprogression (gemäß RECIST Version 1.1, beurteilt durch das IRC) durchgeführt. Um die Vergleichbarkeit der jeweiligen Beurteilungen eines Patienten zu gewährleisten, sollten die zu Beginn der Studie verwendeten bildgebenden Verfahren während der gesamten Studie herangezogen werden.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u></p> <p>Angaben zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Die Auswertung erfolgte analog zur Studie GLOW (hier auf Basis der mITT-Population). Für Details wird auf Abschnitt 4.2.5.2.3 verwiesen.</p> <p>Zur Beurteilung der Robustheit des Ergebnisses wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei welcher die Krankheitsprogression durch den Prüfarzt beurteilt wurde.</p> <p>Dargestellt wird der finale Datenschnitt vom 31.01.2019, welcher die Studienvisiten unter Behandlung sowie Sicherheitsnachbeobachtung, Nachbeobachtungsphase und Überlebensnachbeobachtung umfasst.</p>
Metaanalyse	<p>Die Ergebnisse der Studien GLOW und FAST wurden im Rahmen eines statistischen Modells mit festen Effekten metaanalytisch zusammengefasst. Die gepoolten Behandlungseffekte wurden unter Verwendung einer inversen Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte ($\log(\text{HR})$) und Varianzen berechnet. Ergebnisse werden tabellarisch sowie graphisch in Form von Forest Plots dargestellt.</p>
SPOTLIGHT (ergänzende Darstellung)	<p>Das PFS wurde in der Studie SPOTLIGHT analog der Studie GLOW operationalisiert. Die Zensierungsregeln und die Erhebungszeitpunkte waren ebenfalls identisch.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u></p> <p>Angaben zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Die Auswertung erfolgte analog zur Studie GLOW. Für Details wird auf Abschnitt 4.2.5.2.3 verwiesen.</p> <p>Zur Beurteilung der Robustheit des Ergebnisses wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei welcher die Krankheitsprogression durch den Prüfarzt beurteilt wurde.</p> <p>Dargestellt wird der finale Datenschnitt vom 08.09.2023, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich Sicherheitsnachbeobachtung, Nachbeobachtungsphase, Langzeit- und Überlebensnachbeobachtung beinhaltet. Der primäre Datenschnitt vom 09.09.2022 wird ergänzend im separaten Anhang 4-G4 dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
Quelle: (26, 27, 60)	
Abkürzungen: CT: Computertomographie; ITT: <i>Intention To Treat</i> ; IRC: <i>Independent Review Committee</i> ; mITT: <i>modified ITT</i> ; MRT: Magnetresonanztomographie; PFS: Progressionsfreies Überleben; RECIST: <i>Response Evaluation Criteria Solid Tumors</i> .	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GLOW	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
FAST	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Ergänzend dargestellte Studien						
SPOTLIGHT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studien GLOW, FAST und SPOTLIGHT (ergänzend dargestellt) wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. GLOW und SPOTLIGHT wurden doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Die Studie FAST hatte ein offenes Design, durch das sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation hatten.

Für die Beurteilung einer Krankheitsprogression liegen klar definierte Kriterien nach RECIST Version 1.1 vor, weshalb auch für die Studie FAST nicht von einer potenziellen Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns ausgegangen werden kann. Des Weiteren wurde das PFS in der Studie FAST sowohl durch das verblindete IRC (Hauptanalyse) als auch durch den Prüfarzt (Sensitivitätsanalyse) bewertet. Die fehlende Verblindung von Patienten und Prüfarzt

ist demnach für die Aussagekraft der Ergebnisse nicht relevant und führt zu keiner Verzerrung auf Endpunktebene.

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wurde in der ITT bzw. mITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde jeweils adäquat umgesetzt.

Aus den Studienberichten und den Publikationen ergaben sich jeweils keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wurde daher für die Studien GLOW und FAST sowie die Studie SPOTLIGHT (ergänzend dargestellt) insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben – bewertet durch IRC“ aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event-Analyse*), (m)ITT-Population

Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie		(Placebo +) Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie
	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Metaanalyse	184/310 (59,4)	n. b. ^d	226/311 (72,7)	n. b. ^d	0,629 [0,513; 0,772] p < 0,0001
GLOW	153/254 (60,2)	8,2 [7,3; 8,8]	182/253 (71,9)	6,8 [6,1; 8,1]	0,689 [0,552; 0,860] p = 0,0009
FAST	31/56 (55,4)	9,0 [6,0; 12,4]	44/58 (75,9)	5,7 [4,3; 7,3]	0,387 [0,231; 0,646] p = 0,0002
<i>Sensitivitätsanalyse zum PFS: Prüfarzt-basierte Auswertung</i>					
Metaanalyse	212/310 (68,4)	n. b. ^d	255/311 (82,0)	n. b. ^d	0,632 [0,522; 0,765] p < 0,0001
GLOW	173/254 (68,1)	7,8 [6,3; 8,3]	210/253 (83,0)	6,0 [5,3; 6,3]	0,671 [0,544; 0,828] p = 0,0002
FAST	39/56 (69,6)	9,0 [5,6; 11,6]	45/58 (77,6)	6,0 [5,1; 7,3]	0,470 [0,295; 0,749] p = 0,0012
Quelle: (51-53)					
GLOW: Zolbetuximab + CAPOX versus Placebo + CAPOX. Finaler Datenschnitt: 12.01.2024					
FAST: Zolbetuximab + EOX versus EOX. Finaler Datenschnitt: 31.01.2019					

Ergebnisse der Metaanalyse basierend auf inverser Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte und Varianzen.

a: Mediane basierend auf der Brookmeyer-Crowley Methode

b: GLOW: HR und 95% KI basierend auf stratifiziertem (Region [Asien vs. nicht-Asien], Anzahl der Organe mit Metastasen [0-2 vs. ≥ 3] und vorherige Gastrektomie [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell.
FAST: HR und 95% KI basierend auf stratifiziertem (Messbarkeit der Erkrankung gemäß RECIST v1.1 zu *Baseline* [messbar vs. nicht messbar]) Cox-Regressionsmodell.

c: Der p-Wert der Einzelstudien basiert auf einem stratifizierten log-rank Test.

d: Median aufgrund aggregierter Metaanalyse für diesen Endpunkt nicht berechnet

Abkürzungen: CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; EOX: Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. b.: Nicht berechnet; RECIST: *Response Criteria in Solid Tumors*.

In der Metaanalyse der finalen Datenschnitte hatten 59,4 % (184/310) der Patienten unter Zolbetuximab + Kombinationschemotherapie sowie 72,7 % (226/311) der Patienten unter Kombinationschemotherapie ein Progressionsereignis. Gegenüber der Kombinationschemotherapie (CAPOX oder EOX) konnte durch die jeweilige Zugabe von Zolbetuximab das Progressionsrisiko statistisch signifikant um 37 % reduziert werden (HR: 0,629 (95 %-KI [0,513; 0,772]), $p < 0,0001$).

Auf Ebene der Einzelstudien lag konsistent jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Zolbetuximab + Kombinationschemotherapie vor, mit Reduktionen des Progressionsrisikos um 31 % in GLOW bzw. 61 % in FAST. Der Test auf statistische Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien war signifikant ($I^2 = 75,5$ %; $p = 0,0435$) (siehe Abbildung 8). Bei Metaanalysen mit wenigen Studien kommt die Ermittlung der statistischen Heterogenität jedoch an Ihre Grenzen (61, 62). Die ausführliche Untersuchung zu qualitativen Quellen für Heterogenität in Abschnitt 4.3.1.2.1.3 zeigt, dass von einer insgesamt homogenen Studienlage für eine metaanalytische Zusammenfassung auszugehen ist.

Die Sensitivitätsanalyse mittels Bewertung des PFS durch den Prüfarzt bestätigt den statistisch signifikanten Vorteil der zusätzlichen Therapie mit Zolbetuximab (siehe Abbildung 9).

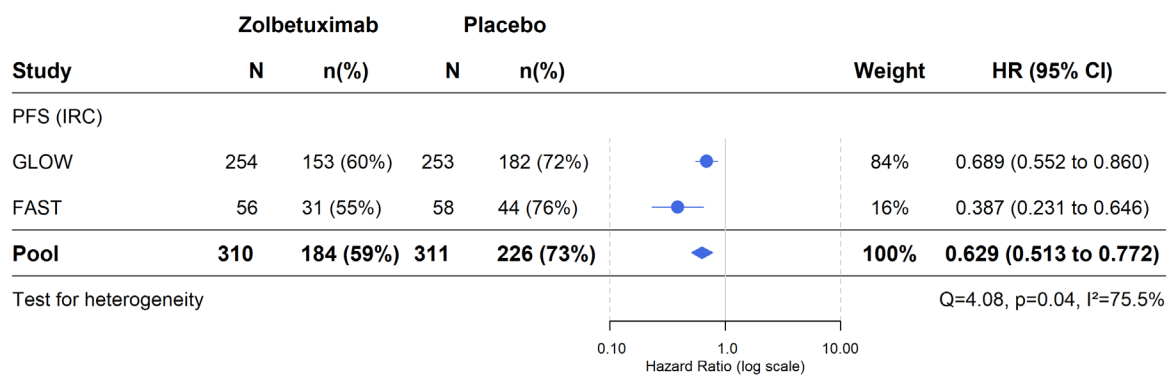


Abbildung 8: *Forest-Plot* der Metaanalyse zum Endpunkt „Progressionsfreies Überleben bewertet durch IRC“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)

Quelle: (51)

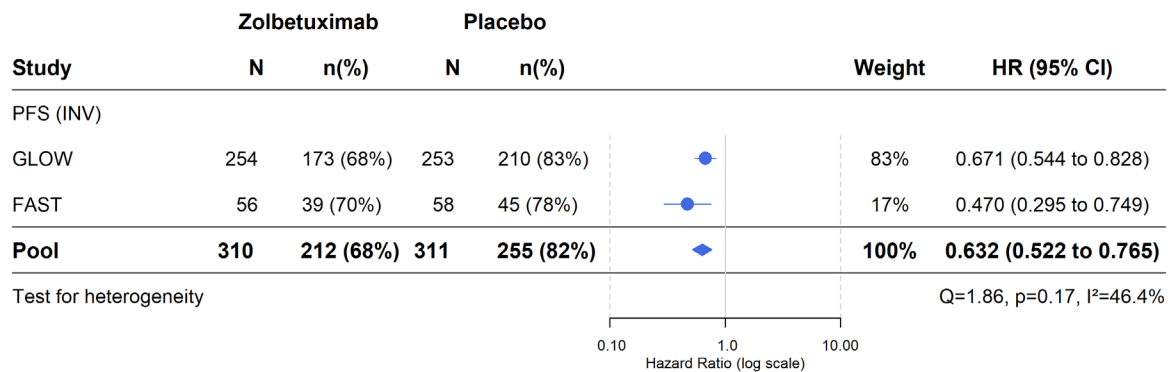


Abbildung 9: *Forest-Plot* der Metaanalyse zum Endpunkt „Progressionsfreies Überleben bewertet durch INV“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)

Quelle: (51)

Für zugehörige Kaplan-Meier Kurven siehe Abbildung 10 und Abbildung 11. Die Ergebnisse früherer Datenschnitte sind konsistent zu den jeweiligen finalen Datenschnitten.

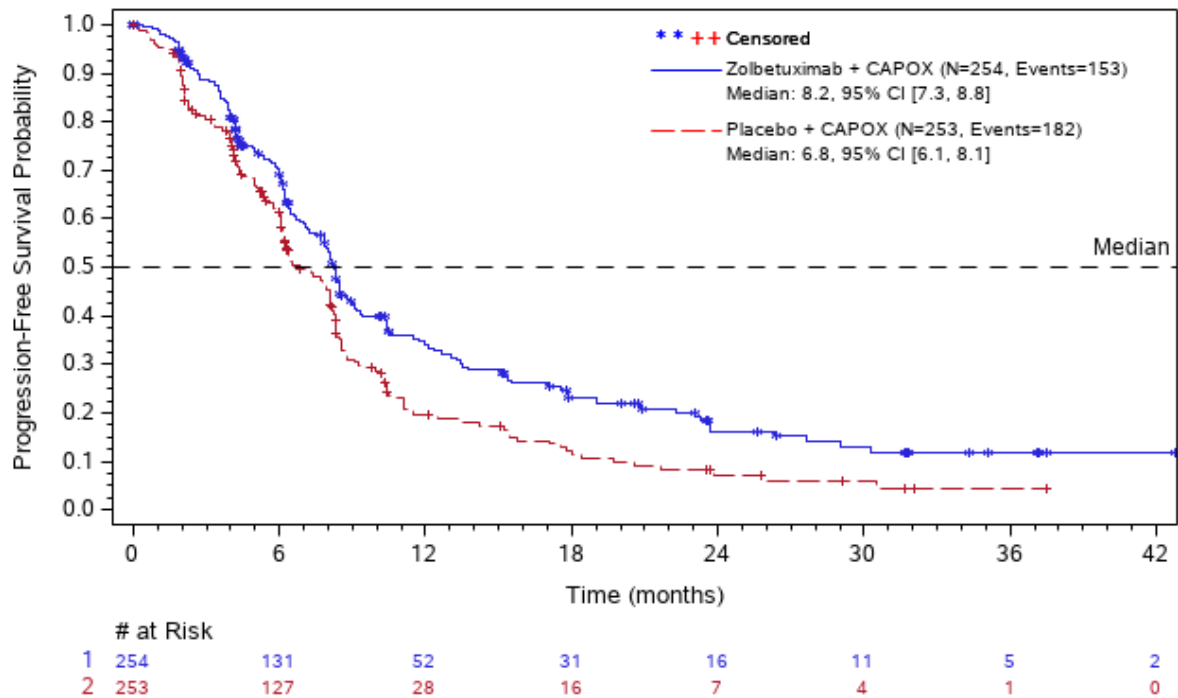


Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve zum IRC-bewerteten PFS (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW (ITT-Population)

Quelle: (52)

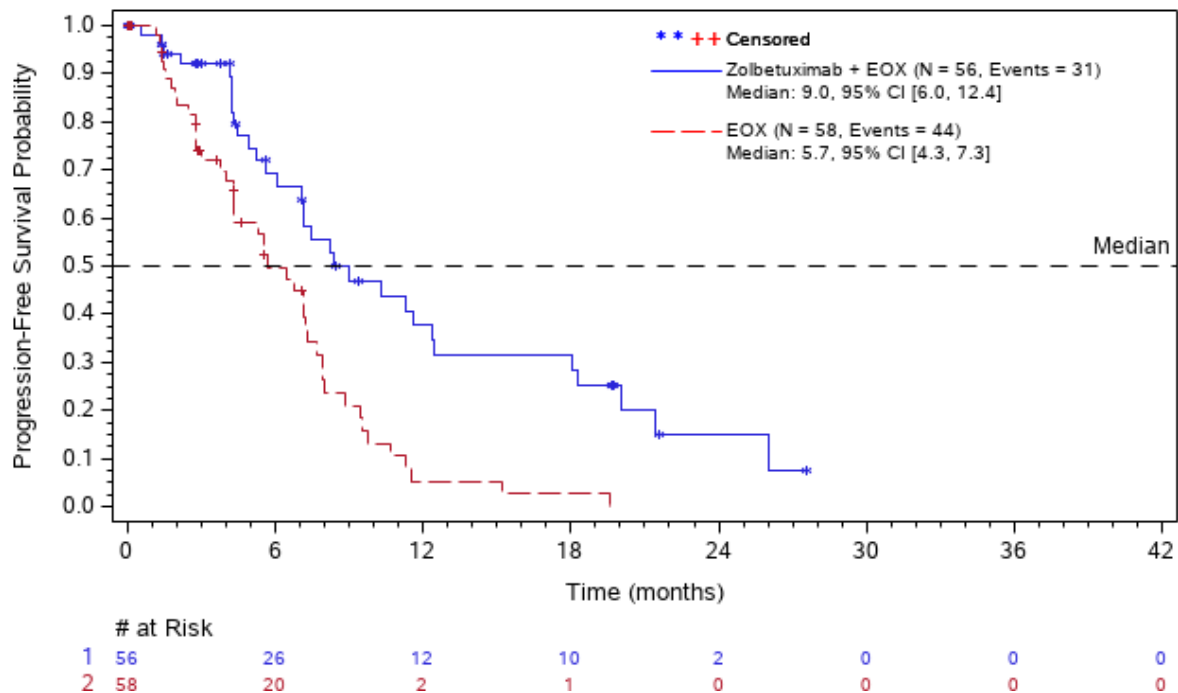


Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurve zum IRC-bewerteten PFS – (finaler Datenschnitt vom 31.01.2019) – Studie FAST (mITT-Population)

Quelle: (53)

Studie SPOTLIGHT (ergänzende Darstellung)

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS) – bewertet durch IRC“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event-Analyse*), ITT-Population

Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie		(Placebo +) Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie
	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
SPOTLIGHT	159/283 (56,2)	11,0 [9,7; 12,5]	187/282 (66,3)	8,9 [8,2; 10,4]	0,734 [0,591; 0,910] p = 0,0048
<i>Sensitivitätsanalyse zum PFS: Prüfarzt-basierte Auswertung</i>					
SPOTLIGHT	191/283 (67,5)	10,5 [9,3; 12,3]	221/282 (78,4)	8,4 [7,9; 10,2]	0,713 [0,584; 0,869] p = 0,0008
Quelle: (54) SPOTLIGHT: Zolbetuximab+mFOLFOX6 versus Placebo+mFOLFOX6. Finaler Datenschnitt: 08.09.2023 a: Mediane basierend auf der Brookmeyer-Crowley Methode b: HR und 95% KI basierend auf stratifiziertem (Region [Asien vs. nicht-Asien], Anzahl der Organe mit Metastasen [0-2 vs. ≥ 3] und vorherige Gastrektomie [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell. c: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mFOLFOX6: 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse					

In der Studie SPOTLIGHT betrug das mediane PFS (bewertet anhand des IRC) zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts vom 08.09.2023 im Zolbetuximab-Arm 11,0 Monate (95 %-KI [9,7; 12,5]) bzw. 8,9 Monate (95 %-KI [8,2; 10,4]) im Kontrollarm. Dies entspricht einer Verlängerung des medianen PFS um 2,1 Monate bei einer Behandlung mit Zolbetuximab in Kombination mit mFOLFOX6.

Das Ergebnis zum IRC-bewerteten PFS zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied (HR: 0,734 (95 %-KI [0,591; 0,910]); p = 0,0048) zugunsten von Zolbetuximab + mFOLFOX6, das Progressionsrisiko wurde statistisch signifikant um 27 % reduziert.

Die Sensitivitätsanalyse (PFS bewertet anhand der Beurteilung durch den Prüfarzt) bestätigt die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Zugehörige Kaplan-Meier Kurven befinden sich in Anhang 4-G4. Die Ergebnisse des primären Datenschnitts sind konsistent zum finalen Datenschnitt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Ergebnisse der Metaanalyse werden zur besseren Übersichtlichkeit zusammen mit den Ergebnissen der Einzelstudien dargestellt. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.2.2 Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunkts „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“

Studie	Operationalisierung
GLOW	<p>Die Symptomatik wurde mittels des <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire (QLQ)-C30</i>, einem generischen Fragebogen, erhoben.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 ist ein validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptome bei Krebspatienten. Der Fragebogen besteht aus insgesamt 30 Fragen, die in fünf Funktionsskalen (Physische, Emotionale, Kognitive und Soziale Funktion sowie Rollenfunktion), neun Symptomskalen (Müdigkeit, Übelkeit / Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhoe und (krankheitsbedingte) finanzielle Probleme) sowie einer Globalen Gesundheitsstatus- und Lebensqualitätsskala unterteilt sind. Die Fragen der Funktions- und Symptomskalen werden jeweils anhand einer 4-Punkte-Skala („überhaupt nicht“, „wenig“, „mäßig“ und „sehr“) bewertet. Abschließend werden der Gesundheitszustand und die Lebensqualität auf einer Skala von 0 („sehr schlecht“) bis 7 („ausgezeichnet“) eingeschätzt. Während die Funktionsskalen der Endpunktkategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ zugeordnet werden, gehören die Symptomskalen zur Endpunktkategorie „Morbidity“.</p> <p>Zur Auswertung werden gemäß Scoring Manual die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, sodass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden (63). Für die Symptomskalen und -items repräsentieren höhere Werte eine größere und niedrigere Werte eine geringere Ausprägung eines Symptoms.</p> <p><u>Trennwert</u></p> <p>Gemäß den Antworten zu häufig gestellten Fragen auf der Webseite des G-BA für den EORTC QLQ-C30 sowie den entsprechenden validierten krankheitsspezifischen Ergänzungsmodulen wird die Responseschwelle (MID \geq 10 Punkte) als adäquat angesehen (17).</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Die Erhebung des EORTC QLQ-C30-Fragebogens erfolgte zum Screening (bis zu 45 Tage vor Studienbeginn), danach alle drei Wochen sowie bei der Visite zum Behandlungsabbruch und bei der 30- und 90 Tage Sicherheitsnachbeobachtung.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u></p> <p>Angaben zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ erfolgte die Auswertung anhand einer Ereigniszeitanalyse (Zeit bis zur ersten Verschlechterung) unter Verwendung einer stratifizierten Cox Proportional Hazard Regression und eines stratifizierten Log-Rank Tests auf Basis der ITT-Population. Für Details wird auf Abschnitt 4.2.5.2.3 verwiesen. Weiterhin wurde die mittlere Veränderung gegenüber <i>Baseline</i> für jeden Behandlungsarm zu jeder Visite graphisch dargestellt, die zugehörigen tabellarischen Ergebnisse sind im separaten Anhang 4-G1 dargestellt. Im Hauptteil des Moduls 4 werden nur KM-Kurven und graphische Darstellungen des Verlaufs zu Endpunkten gezeigt, welche statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen aufweisen. Die übrigen KM-Kurven und graphische Darstellungen des Verlaufs sind im separaten Anhang 4-G1 hinterlegt.</p> <p>Berücksichtigt wurde der finale Datenschnitt vom 12.01.2024, welcher die Studienvisiten unter Behandlung sowie Sicherheitsnachbeobachtung, Nachbeobachtungsphase, Langzeit- und Überlebensnachbeobachtung umfasst. Der primäre Datenschnitt vom 07.10.2022 wird ergänzend im separaten Anhang 4-G1 dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
FAST	<p>Die „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde in der Studie FAST analog der Studie GLOW operationalisiert. Auch der Trennwert ist identisch.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Die Erhebung des EORTC QLQ-C30-Fragebogens erfolgte an Tag eins des ersten (Woche 1) und des fünften Zyklus (Woche 13), bei der Visite zum Behandlungsende und danach alle zwölf Wochen in der fortzusetzenden Behandlung mit Zolbetuximab bis zur Krankheitsprogression.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u></p> <p>Angaben zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Die Auswertung erfolgte analog zur Studie GLOW (hier auf Basis der mITT-Population). Für Details wird auf Abschnitt 4.2.5.2.3 verwiesen. Weiterhin wurde die mittlere Veränderung gegenüber <i>Baseline</i> für jeden Behandlungsarm zu jeder Visite graphisch dargestellt, die zugehörigen tabellarischen Ergebnisse sind im separaten Anhang 4-G2 dargestellt. Im Hauptteil des Moduls 4 werden nur KM-Kurven und graphische Darstellungen des Verlaufs zu Endpunkten gezeigt, welche statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen aufweisen. Die übrigen KM-Kurven und graphische Darstellungen des Verlaufs sind im separaten Anhang 4-G2 hinterlegt.</p> <p>Dargestellt wird der finale Datenschnitt vom 31.01.2019, welcher die Studienvisiten unter Behandlung sowie Sicherheitsnachbeobachtung, Nachbeobachtungsphase und Überlebensnachbeobachtung umfasst.</p>
Metaanalyse	<p>Die Ergebnisse der Studien GLOW und FAST wurden im Rahmen eines statistischen Modells mit festen Effekten metaanalytisch zusammengefasst. Die gepoolten Behandlungseffekte wurden unter Verwendung einer inversen Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte (log(HR)) und Varianzen berechnet. Ergebnisse werden tabellarisch sowie graphisch in Form von Forest Plots dargestellt.</p>
SPOTLIGHT (ergänzende Darstellung)	<p>Die Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 wurde in der Studie SPOTLIGHT analog den Studien GLOW und FAST operationalisiert. Auch der Trennwert ist identisch.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Die Erhebung des EORTC QLQ-C30-Fragebogens erfolgte zum Screening (bis zu 45 Tage vor Studienbeginn), danach jeweils am Tag 1 und 22 jedes Zyklus sowie bei der Visite zum Behandlungsabbruch und bei der 30- und 90 Tage Sicherheitsnachbeobachtung.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u></p> <p>Angaben zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Die Auswertung erfolgte analog zur Studie GLOW. Für Details wird auf Abschnitt 4.2.5.2.3 verwiesen.</p> <p>Weiterhin wurde die mittlere Veränderung gegenüber <i>Baseline</i> für jeden Behandlungsarm zu jeder Visite graphisch dargestellt, die zugehörigen tabellarischen Ergebnisse sowie KM-Kurven und graphische Darstellungen des Verlaufs sind im separaten Anhang 4-G4 dargestellt. Dargestellt wird der finale Datenschnitt vom 08.09.2023, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich Sicherheitsnachbeobachtung, Nachbeobachtungsphase, Langzeit- und Überlebensnachbeobachtung beinhaltet. Der primäre Datenschnitt vom 09.09.2022 wird ergänzend im separaten Anhang 4-G4 dargestellt.</p>
<p>Quelle: (26, 27, 60)</p> <p>Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i> (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 Items); IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: <i>Intention To Treat</i>; MID: <i>Minimal Important Difference</i> mITT: <i>modified ITT</i>.</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GLOW	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
FAST	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Ergänzend dargestellte Studien						
SPOTLIGHT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studien GLOW, FAST und SPOTLIGHT (ergänzend dargestellt) wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. GLOW und SPOTLIGHT wurden doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Die Studie FAST hatte ein offenes Design, durch das sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation hatten. Eine potenzielle Verzerrung durch die subjektive Beantwortung des Fragebogens durch den Patienten kann für die Studie FAST nicht ausgeschlossen werden.

Der Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde in der ITT bzw. mITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde jeweils adäquat umgesetzt.

Aus den Studienberichten und den Publikationen ergaben sich jeweils keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde daher für die Studie GLOW und die Studie SPOTLIGHT (ergänzend dargestellt) mit niedrig und für die Studie FAST mit hoch bewertet (siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F).

Rücklaufquote

Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 können dem separaten Anhang 4-G entnommen werden.

In der Studie GLOW füllten zu Studienbeginn 96,0 % der Patienten unter Zolbetuximab + CAPOX und 96,8 % unter Placebo + CAPOX den Fragebogen aus. Im Zyklus 39 hat die Rücklaufquote im Kontrollarm einmalig 70 % unterschritten. Im Behandlungsarm fiel die Rücklaufquote erst zur Visite zum Behandlungsende auf unter 70 %.

In der Studie FAST füllten zu Zyklus 1 100 % der Patienten in beiden Behandlungsarmen den Fragebogen aus. Zu Beginn der Fortsetzungsbehandlung mit Zolbetuximab lag die Rücklaufquote erstmalig im Kontrollarm unter 70 %, im Behandlungsarm war es zu Zyklus 32 der Fortsetzungsbehandlung.

In der Studie SPOTLIGHT (ergänzend dargestellt) füllten zu Studienbeginn 92,1 % (Zolbetuximab + mFOLFOX6) bzw. 92,4 % (Placebo + mFOLFOX6) der Patienten den Fragebogen aus. An Tag 22 des Zyklus 11 lag die Rücklaufquote unter Placebo + mFOLFOX6 erstmalig unter 70 %. Im Behandlungsarm fiel die Rücklaufquote an Tag 22 des Zyklus 12 unter 70 %.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – (*Time-to-Event-Analyse*; Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte), (m)ITT-Population

Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie		(Placebo +) Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie
	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Fatigue^d					
Metaanalyse	196/310 (63,2)	n. b. ^e	202/311 (65,0)	n. b. ^e	1,026 [0,839; 1,253] p = 0,8037
GLOW	169/254 (66,5)	1,9 [1,5; 2,4]	171/253 (67,6)	2,6 [1,6; 3,3]	1,076 [0,867; 1,337] p = 0,4940
FAST	27/56 (48,2)	5,2 [3,0; 15,4]	31/58 (53,4)	5,6 [3,1; 5,8]	0,771 [0,454; 1,308] p = 0,3415
Übelkeit und Erbrechen^d					
Metaanalyse	189/310 (61,0)	n. b. ^e	170/311 (54,7)	n. b. ^e	1,465 [1,182; 1,817] p = 0,0005
GLOW	164/254 (64,6)	1,7 [1,5; 2,5]	144/253 (56,9)	3,9 [3,0; 4,5]	1,575 [1,248; 1,986] p = 0,0001
FAST	25/56 (44,6)	5,7 [3,1; 13,8]	26/58 (44,8)	5,7 [3,2; 8,0]	0,947 [0,535; 1,676] p = 0,8583
Schmerz^d					
Metaanalyse	159/310 (51,3)	n. b. ^e	171/311 (55,0)	n. b. ^e	0,929 [0,744; 1,160] p = 0,5154
GLOW	136/254 (53,5)	4,3 [3,6; 5,7]	149/253 (58,9)	5,0 [3,6; 5,8]	0,948 [0,746; 1,204] p = 0,6603
FAST	23/56 (41,1)	7,3 [5,4; n. b.]	22/58 (37,9)	6,0 [5,7; 6,6]	0,816 [0,447; 1,492] p = 0,5213
Dyspnoe^d					
Metaanalyse	115/310 (37,1)	n. b. ^e	125/311 (40,2)	n. b. ^e	0,886 [0,685; 1,146] p = 0,3555
GLOW	97/254 (38,2)	9,8 [6,7; 19,5]	108/253 (42,7)	7,2 [6,0; 10,8]	0,906 [0,686; 1,197] p = 0,4804
FAST	18/56 (32,1)	15,4 [5,9; n. b.]	17/58 (29,3)	n. e. [3,2; n. b.]	0,775 [0,394; 1,524] p = 0,4651

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie		(Placebo +) Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie
	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Schlaflosigkeit^d					
Metaanalyse	140/310 (45,2)	n. b. ^e	134/311 (43,1)	n. b. ^e	1,010 [0,793; 1,286] p = 0,9365
GLOW	122/254 (48,0)	5,4 [3,8; 7,6]	121/253 (47,8)	5,2 [4,0; 7,8]	1,015 [0,786; 1,310] p = 0,9026
FAST	18/56 (32,1)	11,6 [6,3; n. b.]	13/58 (22,4)	11,3 [6,0; n. b.]	0,968 [0,463; 2,025] p = 0,9304
Appetitverlust^d					
Metaanalyse	164/310 (52,9)	n. b. ^e	162/311 (52,1)	n. b. ^e	1,167 [0,935; 1,456] p = 0,1711
GLOW	143/254 (56,3)	2,8 [1,6; 3,5]	137/253 (54,2)	4,3 [3,0; 5,6]	1,251 [0,986; 1,586] p = 0,0657
FAST	21/56 (37,5)	6,0 [3,2; n. b.]	25/58 (43,1)	5,8 [3,6; 9,0]	0,746 [0,408; 1,362] p = 0,3459
Obstipation^d					
Metaanalyse	109/310 (35,2)	n. b. ^e	117/311 (37,6)	n. b. ^e	0,932 [0,715; 1,216] p = 0,6052
GLOW	93/254 (36,6)	9,1 [6,6; 13,9]	102/253 (40,3)	7,4 [5,3; 13,8]	0,956 [0,719; 1,273] p = 0,7446
FAST	16/56 (28,6)	13,3 [6,0; n. b.]	15/58 (25,9)	9,2 [6,6; n. b.]	0,793 [0,384; 1,638] p = 0,5320
Diarrhö^d					
Metaanalyse	112/310 (36,1)	n. b. ^e	143/311 (46,0)	n. b. ^e	0,707 [0,550; 0,910] p = 0,0071
GLOW	98/254 (38,6)	9,1 [5,3; 26,0]	123/253 (48,6)	5,0 [3,3; 8,3]	0,765 [0,584; 1,001] p = 0,0519
FAST	14/56 (25,0)	26,1 [9,7; n. b.]	20/58 (34,5)	6,2 [5,7; 15,4]	0,408 [0,200; 0,834] p = 0,0115

Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie		(Placebo +) Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie
	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Finanzielle Schwierigkeiten^d					
Metaanalyse	124/310 (40,0)	n. b. ^e	116/311 (37,3)	n. b. ^e	1,093 [0,847; 1,411] p = 0,4932
GLOW	99/254 (39,0)	9,0 [6,6; 11,5]	96/253 (37,9)	10,9 [5,1; n. b.]	1,063 [0,802; 1,410] p = 0,6699
FAST	25/56 (44,6)	6,0 [3,4; 7,6]	20/58 (34,5)	6,0 [5,7; n. b.]	1,242 [0,682; 2,265] p = 0,4719
<p>Quelle: (51-53)</p> <p>GLOW: Zolbetuximab + CAPOX versus Placebo + CAPOX. Finaler Datenschnitt: 12.01.2024</p> <p>FAST: Zolbetuximab + EOX versus EOX. Finaler Datenschnitt: 31.01.2019</p> <p>Ergebnisse der Metaanalyse basierend auf inverser Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte und Varianzen.</p> <p>a: Mediane basierend auf der Brookmeyer-Crowley Methode</p> <p>b: GLOW: HR und 95% KI basierend auf stratifiziertem (Region [Asien vs. nicht-Asien], Anzahl der Organe mit Metastasen [0-2 vs. ≥ 3] und vorherige Gastrektomie [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell. FAST: HR und 95% KI basierend auf stratifiziertem (Messbarkeit der Erkrankung gemäß RECIST v1.1 zu <i>Baseline</i> [messbar vs. nicht messbar]) Cox-Regressionsmodell.</p> <p>c: Der p-Wert der Einzelstudien basiert auf einem stratifizierten log-rank Test.</p> <p>d: Zunahme des Scores um mindestens die MID ist gleichbedeutend mit einer Verschlechterung der Symptomatik.</p> <p>e: Median aufgrund aggregierter Metaanalyse für diesen Endpunkt nicht berechnet</p> <p>Abkürzungen: CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; EOX: Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MID: <i>Minimal Important Difference</i>; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. b.: Nicht berechnet; n. e.: Nicht erreicht; RECIST: <i>Response Criteria in Solid Tumors</i>.</p>					

Im Rahmen der Metaanalyse unter Einbeziehung der Studien GLOW und FAST ergaben sich für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ für die Symptomskalen „Diarrhö“ und „Übelkeit und Erbrechen“ statistisch signifikante Unterschiede sowohl zum Vorteil als auch zum Nachteil der zusätzlichen Therapie mit Zolbetuximab.

Durch die Zugabe von Zolbetuximab ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung der „Diarrhö“. Das Risiko konnte signifikant um 29 % gesenkt werden (HR: 0,707 (95 %-KI [0,550; 0,910]), p = 0,0071). Der Test auf Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien war nicht signifikant (I² = 61,6 %; p = 0,1064).

Hinsichtlich „Übelkeit und Erbrechen“ ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil für den Kontrollarm (HR: 1,465 (95 %-KI [1,182; 1,817]), $p = 0,0005$). Der Test auf Heterogenität war nicht signifikant ($I^2 = 61,8\%$; $p = 0,1058$). Der signifikante Effekt zum Nachteil der zusätzlichen Therapie mit Zolbetuximab zeigte sich nur in der Studie GLOW. Es ist anzumerken, dass Übelkeit und Erbrechen bereits als UEBI für Zolbetuximab definiert waren und daher im Rahmen der Sicherheit berücksichtigt werden.

Für alle weiteren Items/Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 ergaben sich hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der generischen Symptomatik keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Die Effektrichtung bei den Symptomskalen war zwischen den beiden Studien teils entgegengerichtet („Appetitverlust“, „Schlaflosigkeit“, „Fatigue“), teils gleichgerichtet („Schmerz“, „Dyspnoe“, „Obstipation“, „Finanzielle Schwierigkeiten“).

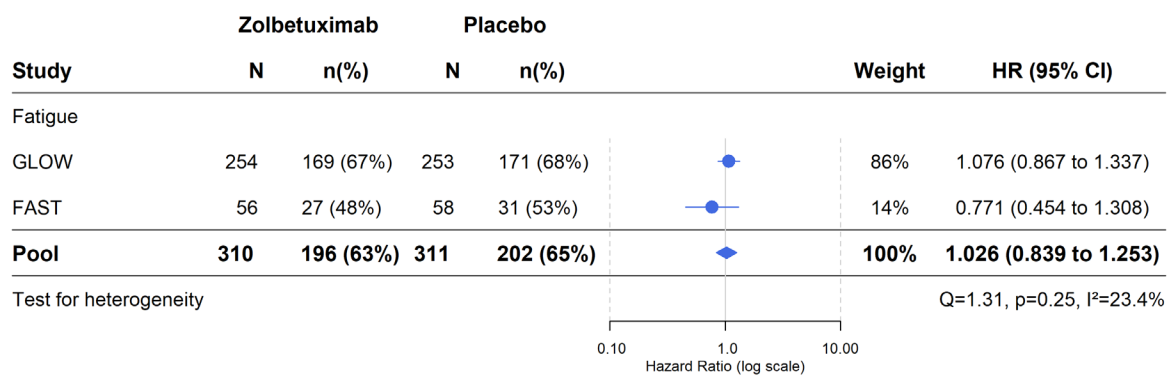


Abbildung 12: *Forest-Plot* der Metaanalyse zum Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Fatigue (Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)

Quelle: (51)

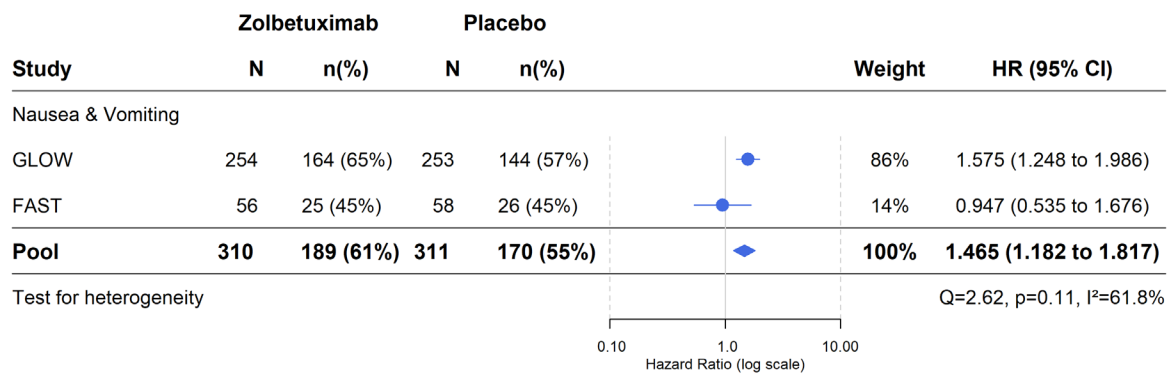


Abbildung 13: *Forest-Plot* der Metaanalyse zum Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen (Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)

Quelle: (51)

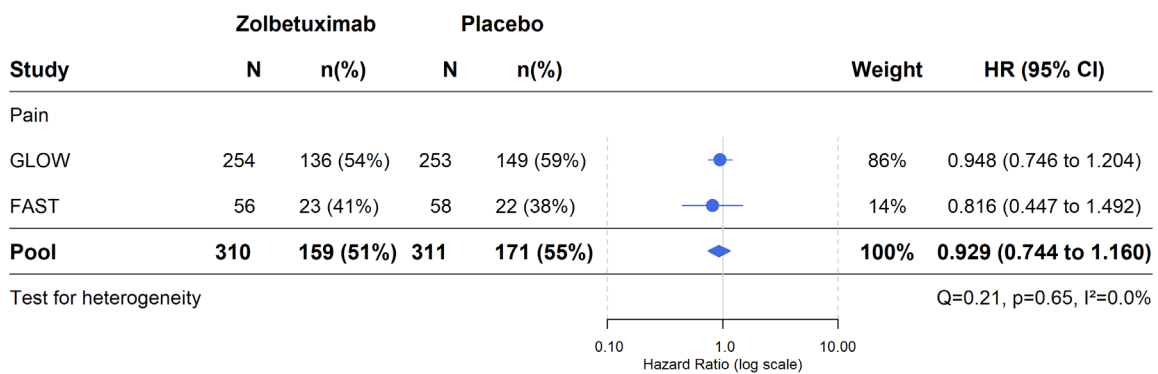


Abbildung 14: *Forest-Plot* der Metaanalyse zum Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Schmerz (Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)

Quelle: (51)

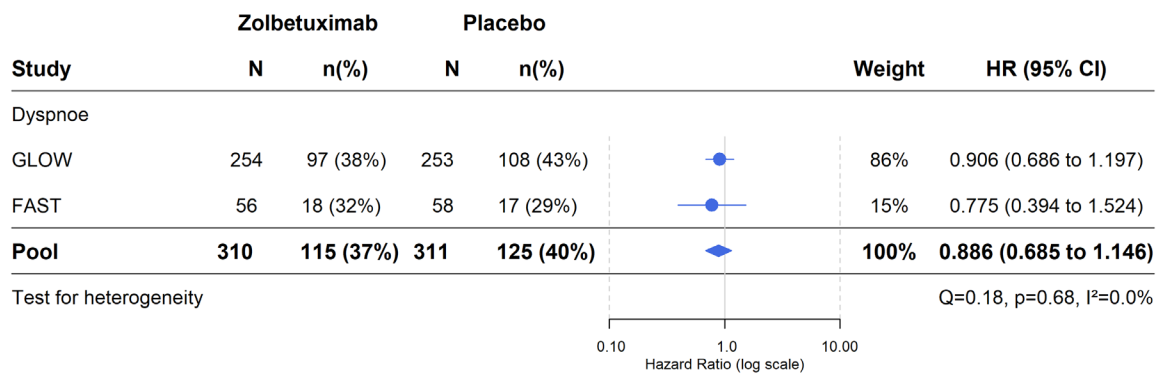


Abbildung 15: *Forest-Plot* der Metaanalyse zum Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe (Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)

Quelle: (51)

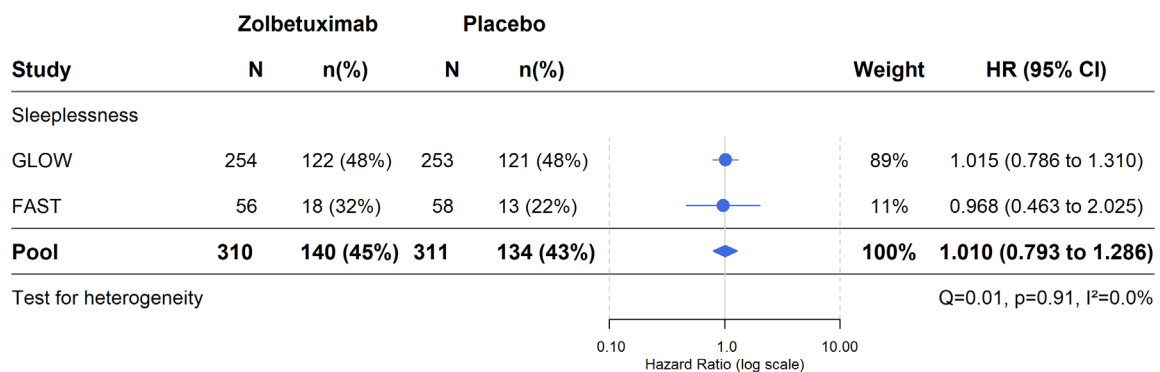


Abbildung 16: *Forest-Plot* der Metaanalyse zum Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit (Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)

Quelle: (51)

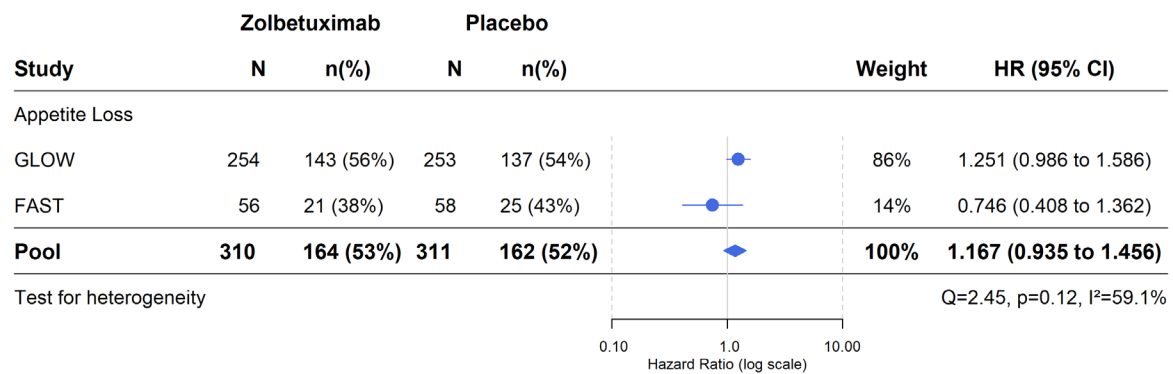


Abbildung 17: *Forest-Plot* der Metaanalyse zum Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust (Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)

Quelle: (51)

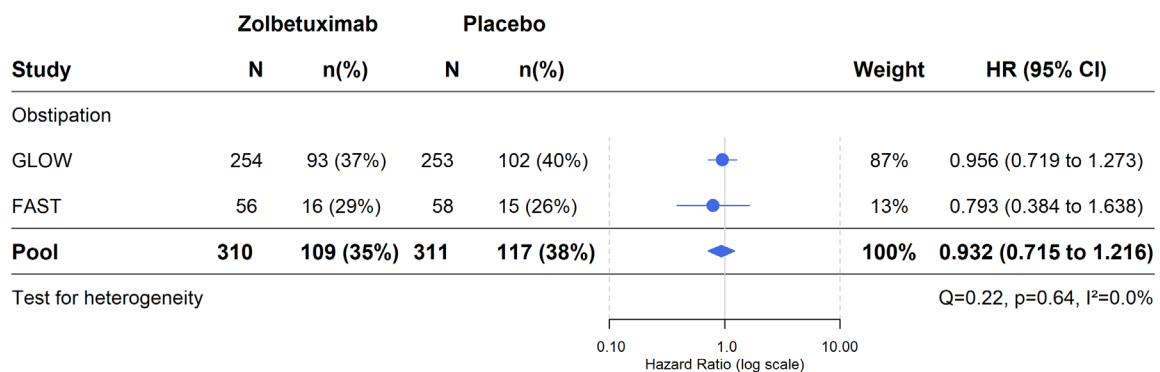


Abbildung 18: *Forest-Plot* der Metaanalyse zum Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Obstipation (Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)

Quelle: (51)

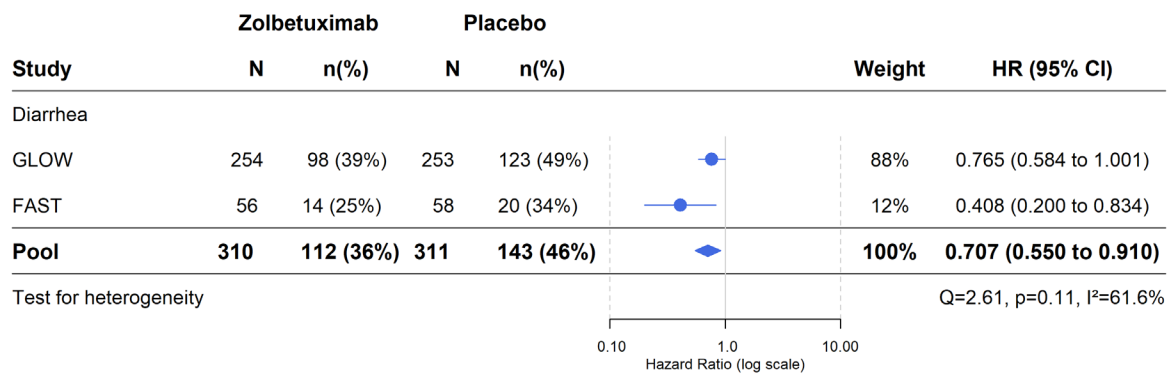


Abbildung 19: *Forest-Plot* der Metaanalyse zum Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Diarrhö (Zeit bis zur ersten Verschlechterung \geq 10 Punkte)“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)

Quelle: (51)

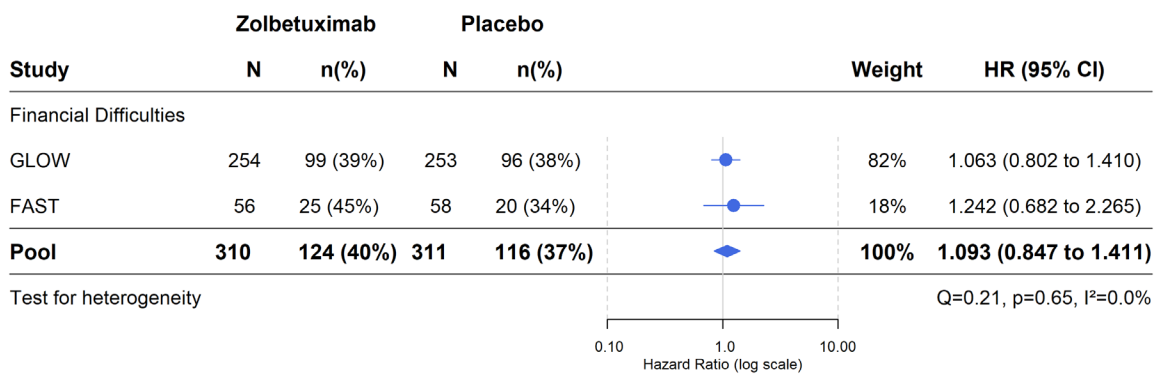


Abbildung 20: *Forest-Plot* der Metaanalyse zum Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten (Zeit bis zur ersten Verschlechterung \geq 10 Punkte)“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)

Quelle: (51)

Studie GLOW

In der Studie GLOW zeigte sich zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts vom 12.01.2024 in Bezug auf den generischen Fragebogen EORTC QLQ-C30 für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte für die Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ (HR: 1,575 (95 %KI [1,248; 1,986]; $p = 0,0001$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Kontrollarms. Für alle weiteren Symptomskalen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Abbildung 21 und Abbildung 22 zeigen die KM-Kurven und die graphischen Darstellungen des Verlaufs für die Symptome mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum finalen Datenschnitt. Weitere KM-Kurven und graphische Darstellungen des Verlaufs sowie diejenigen zum primären Datenschnitt sind im separaten Anhang 4-G1 dargestellt. Aus der graphischen Darstellung des Verlaufs wird ersichtlich, dass die zu Beginn unter der Zugabe von Zolbetuximab stärker auftretende Übelkeit und das Erbrechen im weiteren Verlauf rapide abnehmen und das Niveau des Kontrollarms erreichen.

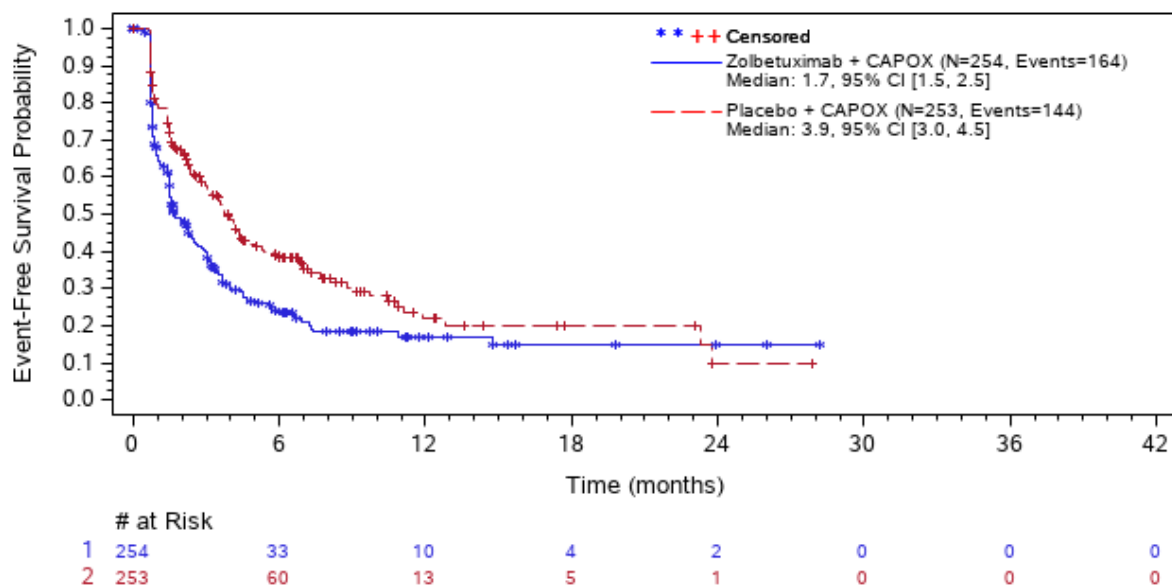


Abbildung 21: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen (Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW (ITT-Population)

Quelle: (52)

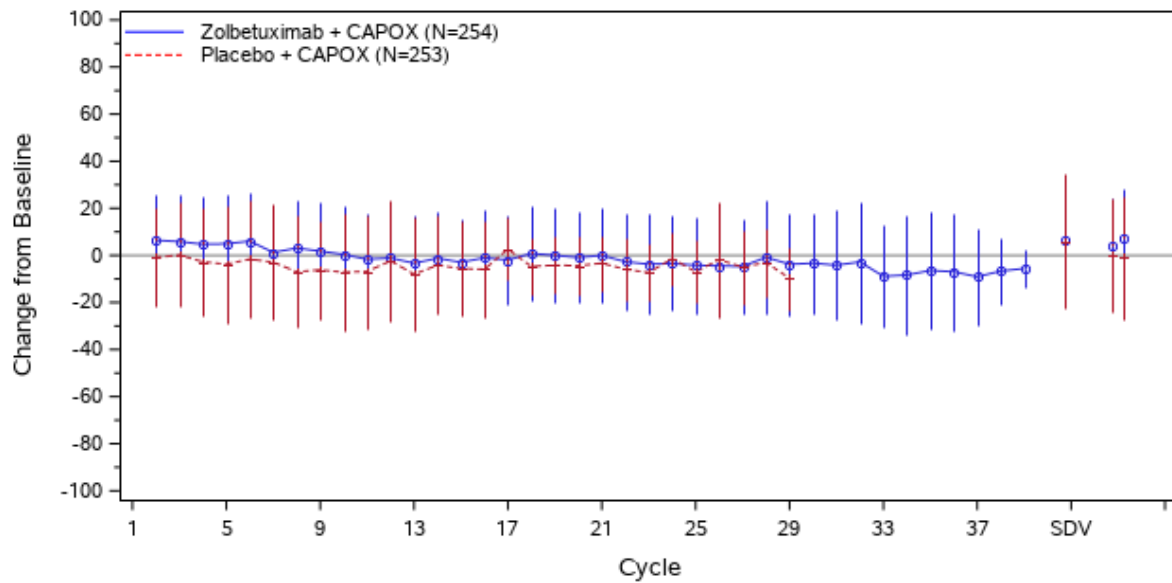


Abbildung 22: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW (ITT-Population)

Die Zunahme des Scores ist gleichbedeutend mit einer Verschlechterung der Symptomatik.

Quelle: (52)

Studie FAST

In der Studie FAST zeigte sich zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts vom 31.01.2019 in Bezug auf den generischen Fragebogen EORTC QLQ-C30 für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte für die Symptomskala „Diarrhö“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Zolbetuximab + EOX (HR: 0,408 (95 %KI [0,200; 0,834])); $p=0,0115$). Für alle weiteren Symptomskalen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Abbildung 23 und Abbildung 24 zeigen die KM-Kurven und die graphischen Darstellungen des Verlaufs für die Symptome mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum finalen Datenschnitt. Weitere KM-Kurven und graphische Darstellungen des Verlaufs sind im separaten Anhang 4-G2 dargestellt.

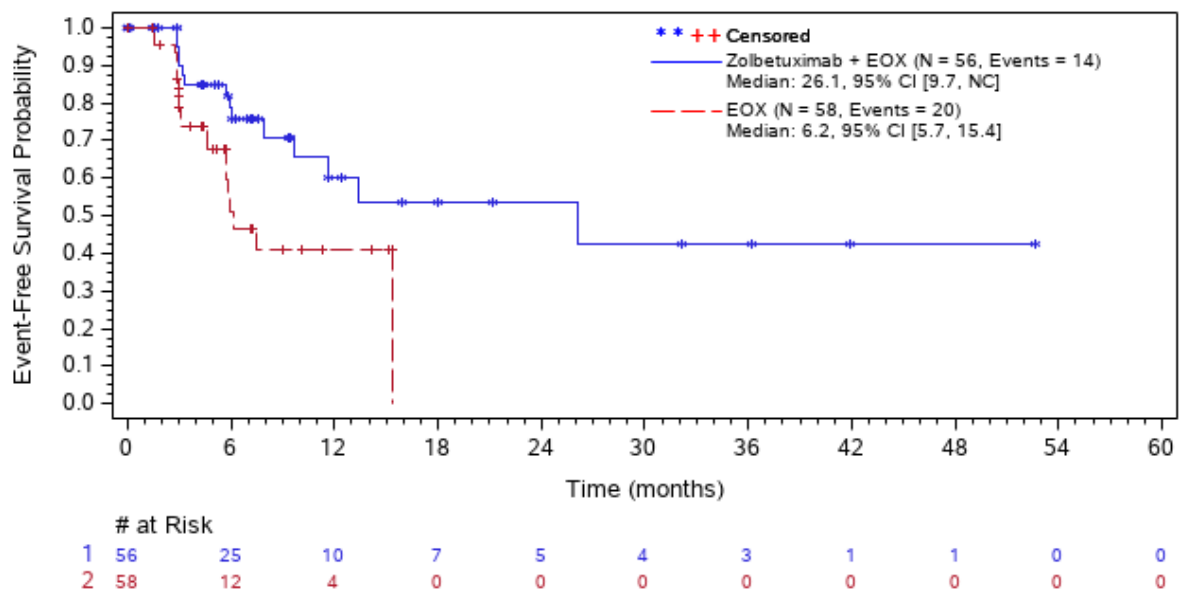


Abbildung 23: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Diarrhö (Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (finaler Datenschnitt vom 31.01.2019) – Studie FAST (mITT-Population)

Quelle: (53)

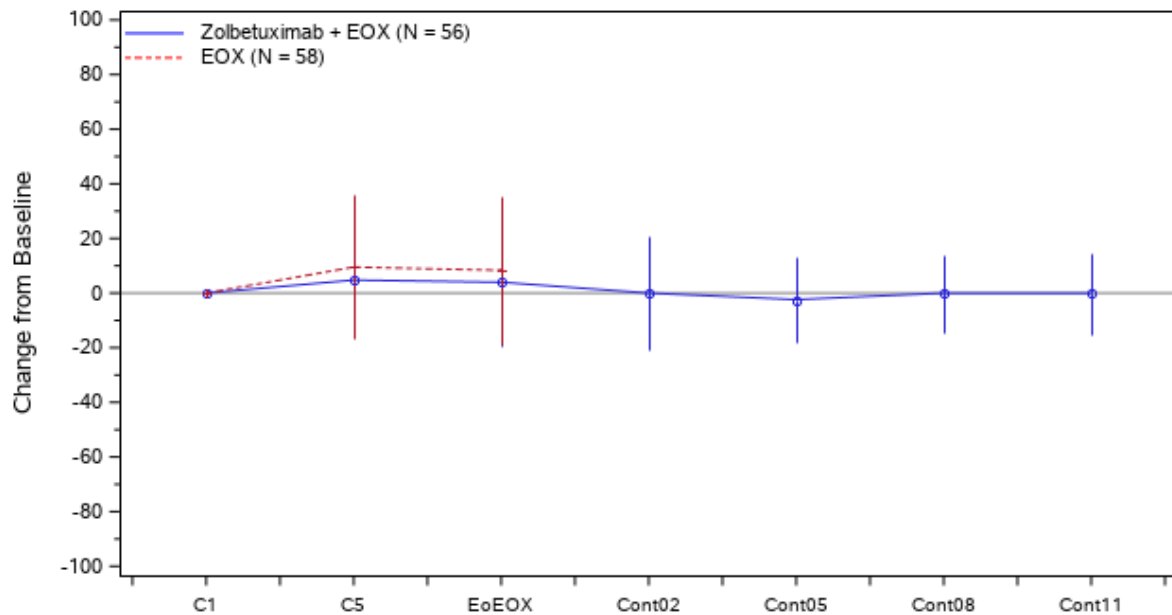


Abbildung 24: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Diarrhö“ (finaler Datenschnitt vom 31.01.2019) – Studie FAST (mITT-Population)

Die Zunahme des Scores ist gleichbedeutend mit einer Verschlechterung der Symptomatik. Ab dem Zeitpunkt zu welchem weniger als zehn Patienten zu beobachten sind erfolgt keine Darstellung mehr.

Quelle: (53)

Studie SPOTLIGHT (ergänzende Darstellung)

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event-Analyse*), ITT-Population

Studie SPOTLIGHT	Zolbetuximab + Chemotherapie		(Placebo +) Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie
	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Fatigue^d	192/283 (67,8)	1,5 [1,2; 1,7]	179/282 (63,5)	2,2 [1,5; 3,5]	1,228 [0,999; 1,509] p = 0,0473
Übelkeit und Erbrechen^d	168/283 (59,4)	1,5 [1,4; 2,3]	157/282 (55,7)	3,0 [2,1; 4,9]	1,243 [0,996; 1,550] p = 0,0515
Schmerz^d	148/283 (52,3)	4,5 [3,4; 6,0]	146/282 (51,8)	5,6 [4,0; 8,1]	1,137 [0,902; 1,434] p = 0,2782
Dyspnoe^d	134/283 (47,3)	6,4 [4,0; 8,6]	130/282 (46,1)	7,6 [6,2; 11,1]	1,115 [0,874; 1,421] p = 0,3809
Schlaflosigkeit^d	130/283 (45,9)	5,8 [4,5; 8,5]	132/282 (46,8)	7,1 [5,0; 10,1]	1,012 [0,793; 1,291] p = 0,9233
Appetitverlust^d	144/283 (50,9)	3,2 [2,0; 4,4]	143/282 (50,7)	4,5 [2,3; 7,2]	1,112 [0,880; 1,405] p = 0,3676
Obstipation^d	137/283 (48,4)	3,9 [2,9; 5,3]	139/282 (49,3)	4,3 [2,8; 6,2]	1,006 [0,793; 1,277] p = 0,9633
Diarrhö^d	134/283 (47,3)	5,1 [3,9; 6,9]	139/282 (49,3)	5,6 [3,9; 8,1]	0,996 [0,783; 1,267] 0,9925
Finanzielle Schwierigkeiten^d	107/283 (37,8)	9,2 [6,9; 16,4]	100/282 (35,5)	12,3 [8,2; n. b.]	1,093 [0,831; 1,438] p = 0,5224

Quelle: (54)

SPOTLIGHT: Zolbetuximab+mFOLFOX6 versus Placebo+mFOLFOX6. Finaler Datenschnitt: 08.09.2023

a: Mediane basierend auf der Brookmeyer-Crowley Methode

b: HR und 95% KI basierend auf stratifiziertem (Region [Asien vs. nicht-Asien], Anzahl der Organe mit Metastasen [0-2 vs. ≥ 3] und vorherige Gastrektomie [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell.

c: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test.

d: Zunahme des Scores um mindestens die MID ist gleichbedeutend mit einer Verschlechterung der Symptomatik.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mFOLFOX6: 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure; MID: *Minimal Important Difference*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. b.: Nicht berechenbar.

In der Studie SPOTLIGHT wurden zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts vom 08.09.2023 in Bezug auf den generischen Fragebogen EORTC QLQ-C30 für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte bei der Symptomskala „Fatigue“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Kontrollarms beobachtet (HR: 1,228 (95 %KI [0,999; 1,509])); $p = 0,0473$). Für alle weiteren Items/Symptomskalen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Zugehörige KM-Kurven und graphische Darstellungen des Verlaufs sowie diejenigen zum primären Datenschnitt sind im separaten Anhang 4-G4 dargestellt. Aus der graphischen Darstellung des Verlaufs wird ersichtlich, dass die zu Beginn unter der zusätzlichen Therapie mit Zolbetuximab stärker auftretende Fatigue im weiteren Verlauf rapide abnimmt und das Niveau des Kontrollarms erreichen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Ergebnisse der Metaanalyse werden zur besseren Übersichtlichkeit zusammen mit den Ergebnissen der Einzelstudien dargestellt. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.2.3 Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunkts „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25“

Studie	Operationalisierung
GLOW	<p>Die krebsspezifische Symptomatik wurde mittels des <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire (QLQ)-Oesophago-Gastric Module 25 (OG25)</i>, einem krankheitsspezifischen Modul des EORTC QLQ-C30 (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 Items), erhoben.</p> <p>Der EORTC QLQ-OG25 ist ein 25 Items umfassendes Instrument zur Bewertung von Magen- und GEJ-Krebs-spezifischen Symptomen wie Magenbeschwerden, Ess- und Schluckbeschwerden und Verdauungsstörungen. Das Modul besteht aus sechs Skalen (Dysphagie, Essenseinschränkungen, Reflux, Odynophagie, Schmerzen und Unwohlsein sowie Angstzustände), sowie zehn Einzelitems (Essen vor anderen, trockener Mund, Geschmacksprobleme, Körperbild, Schwierigkeiten beim Schlucken von Speichel, Erstickungsanfälle beim Schlucken, Schwierigkeiten beim Husten, Schwierigkeiten beim Sprechen, Gewichtsverlust und Haarausfall). Jedes Item wird anhand einer 4-Punkte-Skala („überhaupt nicht“, „wenig“, „mäßig“ und „sehr“) bewertet.</p> <p>Zur Auswertung werden gemäß Scoring Manual die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, sodass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden (63). Für die Symptomskalen und -items repräsentieren höhere Werte eine größere und niedrigere Werte eine geringere Ausprägung eines Symptoms.</p> <p><u>Trennwert</u></p> <p>Gemäß den Antworten zu häufig gestellten Fragen auf der Webseite des G-BA für den EORTC QLQC30 sowie den entsprechenden validierten krankheitsspezifischen Ergänzungsmodulen wird die Responseschwelle (MID \geq 10 Punkte) als adäquat angesehen (17).</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Die Erhebung des EORTC QLQ-OG25-Fragebogens erfolgte zum Screening (bis zu 45 Tage vor Studienbeginn), danach alle drei Wochen sowie bei der Visite zum Behandlungsabbruch und bei der 30- und 90 Tage Sicherheitsnachbeobachtung.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u></p> <p>Angaben zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25“ erfolgte die Auswertung anhand einer Ereigniszeitanalyse (Zeit bis zur ersten Verschlechterung) unter Verwendung einer stratifizierten Cox Proportional Hazard Regression und eines stratifizierten Log-Rank Tests auf Basis der ITT-Population. Für Details wird auf Abschnitt 4.2.5.2.3 verwiesen. Weiterhin wurde die mittlere Veränderung gegenüber <i>Baseline</i> für jeden Behandlungsarm zu jeder Visite graphisch dargestellt, die zugehörigen tabellarischen Ergebnisse sind im separaten Anhang 4-G1 dargestellt. Im Hauptteil des Moduls 4 werden nur KM-Kurven und graphische Darstellungen des Verlaufs zu Endpunkten gezeigt, welche statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen aufweisen. Die übrigen KM-Kurven und graphische Darstellungen des Verlaufs sind im separaten Anhang 4-G1 hinterlegt.</p> <p>Dargestellt wird der finale Datenschnitt vom 12.01.2024, welcher die Studienvisiten unter Behandlung sowie Sicherheitsnachbeobachtung, Nachbeobachtungsphase, Langzeit- und Überlebensnachbeobachtung umfasst. Der primäre Datenschnitt vom 07.10.2022 wird ergänzend im separaten Anhang 4-G1 dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
FAST	Der Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25“ wurde in der Studie FAST nicht erhoben.
SPOTLIGHT (ergänzende Darstellung)	<p>Die Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25 wurde in der Studie SPOTLIGHT analog der Studie GLOW operationalisiert. Auch der Trennwert ist identisch.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Die Erhebung des EORTC QLQ-OG25-Fragebogens erfolgte zum Screening (bis zu 45 Tage vor Studienbeginn), danach jeweils am Tag 1 und 22 jedes Zyklus sowie bei der Visite zum Behandlungsabbruch und bei der 30- und 90 Tage Sicherheitsnachbeobachtung.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u></p> <p>Angaben zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Die Auswertung erfolgte analog zur Studie GLOW. Für Details wird auf Abschnitt 4.2.5.2.3 verwiesen.</p> <p>Weiterhin wurde die mittlere Veränderung gegenüber <i>Baseline</i> für jeden Behandlungsarm zu jeder Visite graphisch dargestellt, die zugehörigen tabellarischen Ergebnisse sowie KM-Kurven und graphische Darstellungen des Verlaufs sind im separaten Anhang 4-G4 dargestellt. Dargestellt wird der finale Datenschnitt vom 08.09.2023, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich Sicherheitsnachbeobachtung, Nachbeobachtungsphase, Langzeit- und Überlebensnachbeobachtung beinhaltet. Der primäre Datenschnitt vom 09.09.2022 wird ergänzend im separaten Anhang 4-G4 dargestellt.</p>
Quelle: (26, 27, 60)	
<p>Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i> (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 Items); EORTC QLQ-OG25: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Oesophago-Gastric Module 25</i>; EORTC QLQ-STO22: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Stomach 22</i>; GEJ: Gastroösophagealen Übergang (<i>gastroesophageal junction</i>); IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: <i>Intention To Treat</i>; MID: <i>Minimal Important Difference</i>.</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GLOW	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
FAST	Der Endpunkt wurde in der Studie FAST nicht erhoben.					
Ergänzend dargestellte Studien						
SPOTLIGHT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studien GLOW und SPOTLIGHT (ergänzend dargestellt) wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. GLOW und SPOTLIGHT wurden doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

Der Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25“ wurde in der ITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde jeweils adäquat umgesetzt.

Aus den Studienberichten und den Publikationen ergaben sich jeweils keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25“ wurde daher für die Studie GLOW und die Studie SPOTLIGHT (ergänzend dargestellt) insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F).

Rücklaufquote

Rücklaufquoten des EORTC QLQ-OG25 können dem separaten Anhang 4-G entnommen werden.

In der Studie GLOW füllten zu Studienbeginn 96,0 % (Zolbetuximab + CAPOX) bzw. 96,4 % (Placebo + CAPOX) der Patienten den Fragebogen aus. An Tag 1 des Zyklus 39 fiel die Rücklaufquote im Kontrollarm einmalig unter 70 %. Im Behandlungsarm war dies erst zur Visite zu Behandlungsende der Fall.

In der Studie SPOTLIGHT (ergänzende Darstellung) füllten zu Studienbeginn 92,1 % der Patienten bei sowohl Zolbetuximab + mFOLFOX6 als auch Placebo + mFOLFOX6 den Fragebogen aus. An Tag 22 des Zyklus 11 lag die Rücklaufquote unter Placebo + mFOLFOX6 erstmalig unter 70 %, im Behandlungsarm war dies zu Zyklus 12 Tag 22 der Fall.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ OG25“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Studie GLOW

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – (Time-to-Event-Analyse; Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte), ITT-Population

Studie GLOW	Zolbetuximab + Chemotherapie		(Placebo +) Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie
	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Dysphagie ^d	120/254 (47,2)	6,7 [3,5; 10,0]	114/253 (45,1)	6,9 [5,0; 10,4]	1,105 [0,851; 1,436] p = 0,4622
Essenseinschränkungen ^d	95/254 (37,4)	12,6 [7,6; 23,3]	112/253 (44,3)	7,4 [5,5; 9,9]	0,895 [0,677; 1,185] p = 0,4329
Reflux ^d	124/254 (48,8)	4,4 [3,3; 6,5]	110/253 (43,5)	6,3 [4,5; 11,8]	1,332 [1,023; 1,734] p = 0,0331
Odynophagie ^d	107/254 (42,1)	7,1 [4,6; 25,7]	110/253 (43,5)	7,4 [5,0; 10,4]	1,001 [0,763; 1,314] p = 0,9993
Schmerzen und Unwohlsein ^d	108/254 (42,5)	8,8 [5,1; 11,1]	115/253 (45,5)	6,7 [5,0; 9,3]	0,891 [0,683; 1,164] p = 0,3964
Angstzustände ^d	123/254 (48,4)	3,7 [2,8; 5,9]	106/253 (41,9)	5,1 [3,7; 9,0]	1,145 [0,878; 1,492] p = 0,2975
Essen vor anderen ^d	77/254 (30,3)	17,1 [10,4; n. b.]	69/253 (27,3)	20,3 [10,4; n. b.]	1,067 [0,767; 1,486] p = 0,7075
Trockener Mund ^d	103/254 (40,6)	8,1 [4,3; 22,6]	129/253 (51,0)	4,2 [2,9; 5,2]	0,695 [0,534; 0,906] p = 0,0067
Geschmacksprobleme ^d	128/254 (50,4)	3,8 [3,2; 5,1]	133/253 (52,6)	4,7 [3,6; 5,3]	0,982 [0,767; 1,258] 0,8944
Körperbild ^d	112/254 (44,1)	6,0 [4,0; 8,2]	103/253 (40,7)	8,8 [5,8; 14,1]	1,237 [0,941; 1,627] p = 0,1232
Schwierigkeiten beim Schlucken von Speichel ^d	75/254 (29,5)	20,6 [11,3; n. b.]	66/253 (26,1)	18,9 [14,8; n. b.]	1,250 [0,892; 1,752] p = 0,1934

Studie GLOW	Zolbetuximab + Chemotherapie		(Placebo +) Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie
	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Erstickungsanfälle beim Schlucken^d	64/254 (25,2)	n. e. [15,5; n. b.]	63/253 (24,9)	25,8 [12,3; n. b.]	1,047 [0,734; 1,493] p = 0,7984
Schwierigkeiten beim Husten^d	87/254 (34,3)	10,9 [9,5; 14,8]	95/253 (37,5)	11,6 [7,1; 19,7]	0,951 [0,707; 1,279] p = 0,7429
Schwierigkeiten beim Sprechen^d	66/254 (26,0)	n. e. [12,6; n. b.]	63/253 (24,9)	n. e. [14,8; n. b.]	1,110 [0,784; 1,573] p = 0,5567
Gewichtsverlust^d	114/254 (44,9)	6,4 [3,4; 9,1]	105/253 (41,5)	8,3 [5,1; 11,6]	1,080 [0,825; 1,415] p = 0,5625
Haarausfall^d	28/254 (11,0)	23,0 [5,6; n. b.]	23/253 (9,1)	9,0 [7,5; 29,0]	0,938 [0,524; 1,680] p = 0,8292

Quelle: (52)
GLOW: Zolbetuximab + CAPOX versus Placebo + CAPOX. Finaler Datenschnitt: 12.01.2024
a: Mediane basierend auf der Brookmeyer-Crowley Methode
b: GLOW: HR und 95% KI basierend auf stratifiziertem (Region [Asien vs. nicht-Asien], Anzahl der Organe mit Metastasen [0-2 vs. ≥ 3] und vorherige Gastrektomie [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell.
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test.
d: Zunahme des Scores um mindestens die MID ist gleichbedeutend mit einer Verschlechterung der Symptomatik.

Abkürzungen. CAPOX. Capecitabin + Oxaliplatin ; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MID: *Minimal Important Difference*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. b.: Nicht berechenbar; n. e.: Nicht erreicht.

In der Studie GLOW zeigte sich zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts vom 12.01.2024 in Bezug auf den Fragebogen EORTC QLQ-OG25 für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte für die Symptomskala „Trockener Mund“ ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Zolbetuximab + CAPOX (HR: 0,695 (95 %-KI [0,534; 0,906]; p = 0,0067). Bei der Symptomskala „Reflux“ wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Kontrollarms beobachtet (HR: 1,332 (95 %-KI [1,023; 1,734]; p = 0,0331). Hierbei ist aus der graphischen Darstellung des Verlaufs zu beobachten, dass sich der Score im Zolbetuximab-Arm über den zeitlichen Verlauf nicht vom *Baselinescore* wesentlich unterscheidet.

Für alle weiteren Symptomskalen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Die Abbildung 25 bis Abbildung 28 zeigen die KM-Kurven und die graphischen Darstellungen des Verlaufs für die Symptome mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum finalen Datenschnitt. Weitere KM-Kurven und graphische Darstellungen des Verlaufs sowie diejenigen zum primären Datenschnitt sind im separaten Anhang 4-G1 dargestellt.

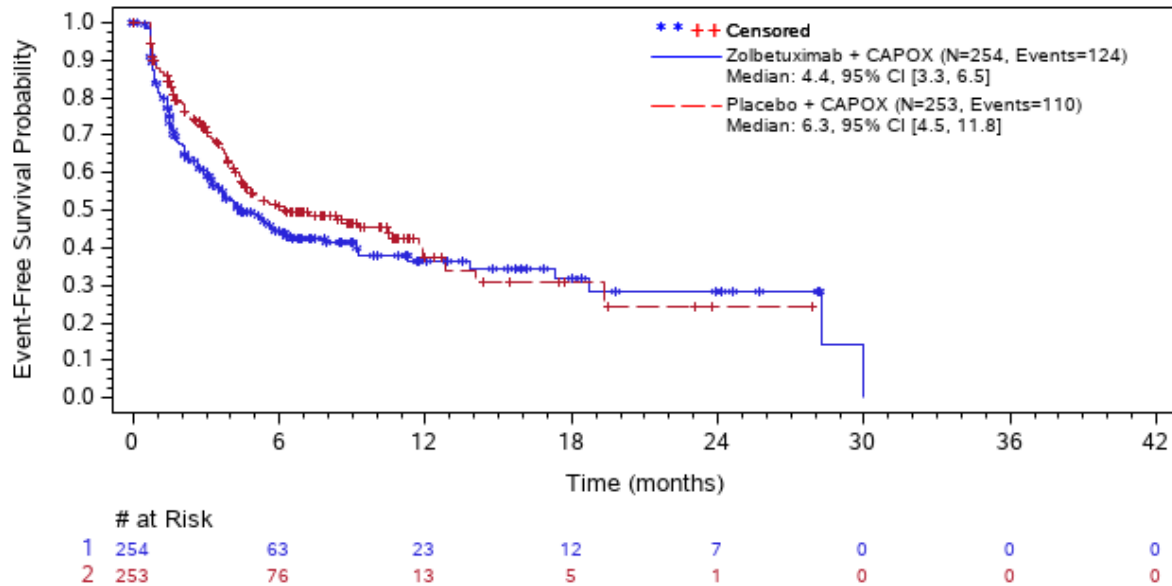


Abbildung 25: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „EORTC QLQ-OG25 – Reflux (Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW (ITT-Population)

Quelle: (52)

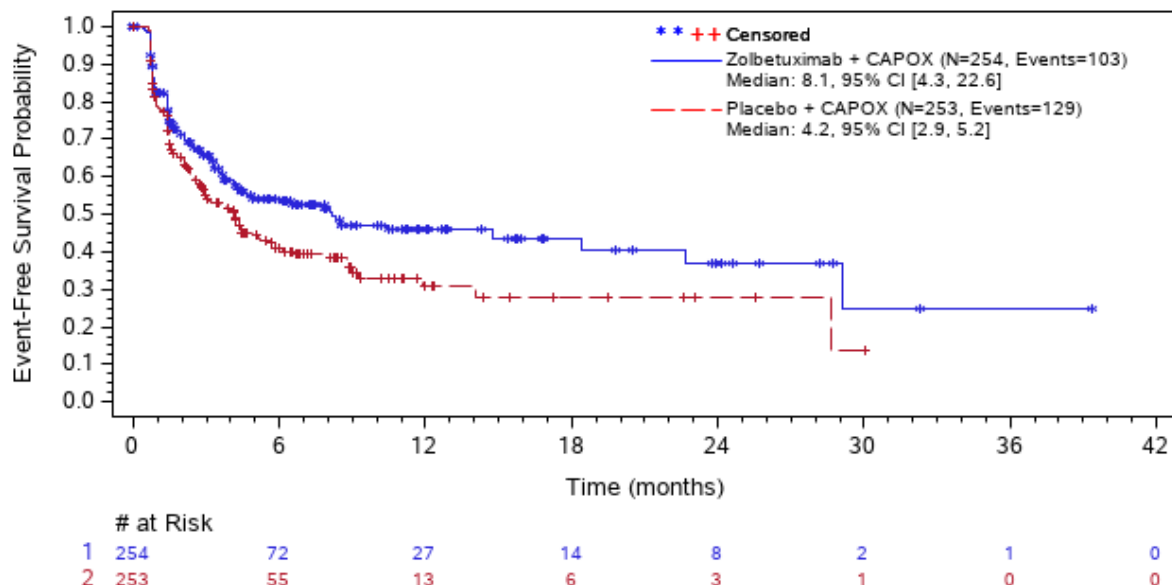


Abbildung 26: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „EORTC QLQ-OG25 – Trockener Mund (Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW (ITT-Population)

Quelle: (52)

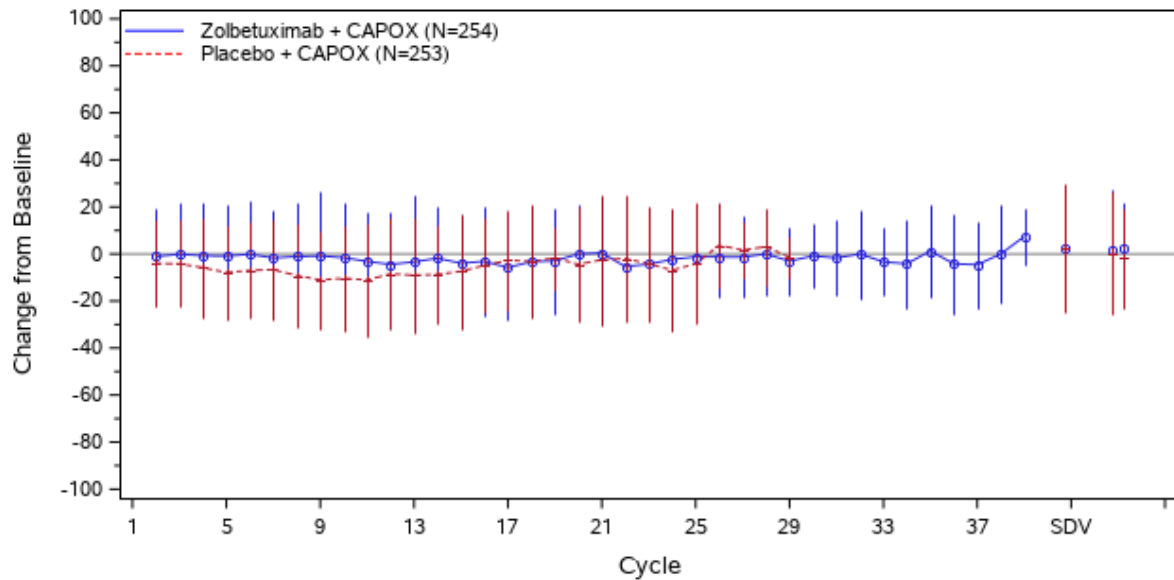


Abbildung 27: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-OG25 – Reflux“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW (ITT-Population)

Die Zunahme des Scores ist gleichbedeutend mit einer Verschlechterung der Symptomatik.

Quelle: (52)

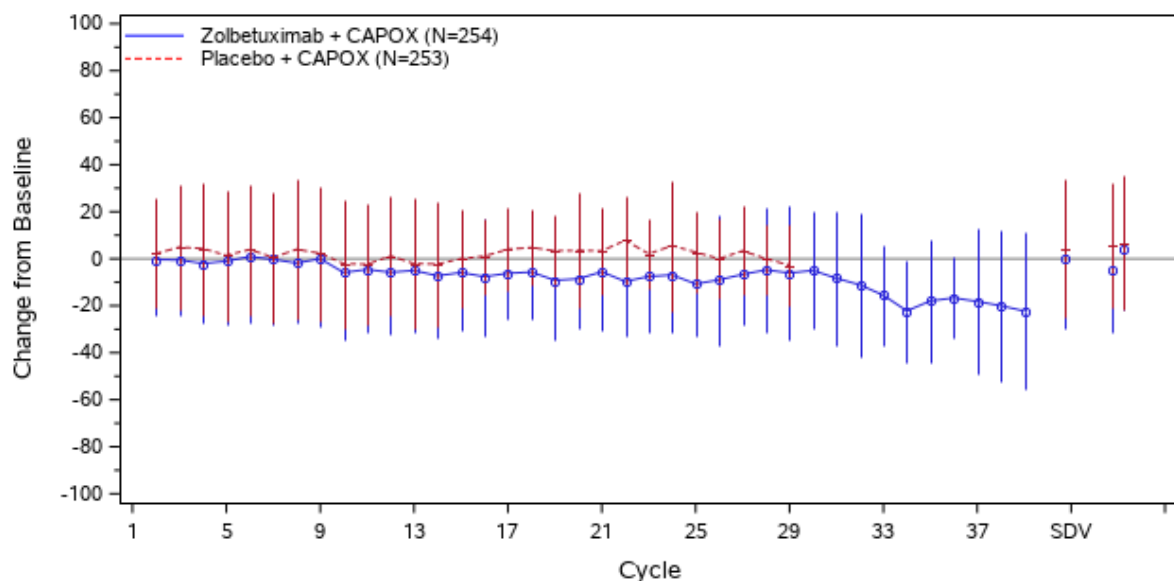


Abbildung 28: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-OG25 – Trockener Mund“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW (ITT-Population)

Die Zunahme des Scores ist gleichbedeutend mit einer Verschlechterung der Symptomatik.

Quelle: (52)

SPOTLIGHT (ergänzende Darstellung)

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event-Analyse*), ITT-Population

Studie SPOTLIGHT	Zolbetuximab + Chemotherapie		(Placebo +) Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie
	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Dysphagie ^d	157/283 (55,5)	2,9 [1,7; 4,3]	143/282 (50,7)	5,6 [4,2; 7,4]	1,274 [1,013; 1,603] p = 0,0380
Essenseinschränkungen ^d	141/283 (49,8)	4,9 [3,0; 6,1]	121/282 (42,9)	8,1 [5,5; 11,9]	1,205 [0,943; 1,540] p = 0,1383
Reflux ^d	140/283 (49,5)	5,1 [3,9; 7,0]	133/282 (47,2)	7,4 [5,3; 10,4]	1,060 [0,831; 1,351] p = 0,6429
Odynophagie ^d	145/283 (51,2)	5,6 [3,5; 8,5]	121/282 (42,9)	9,2 [7,2; 12,3]	1,230 [0,963; 1,571] p = 0,0953
Schmerzen und Unwohlsein ^d	131/283 (46,3)	7,4 [4,5; 10,0]	124/282 (44,0)	8,5 [5,1; 12,3]	1,018 [0,794; 1,304] p = 0,8864
Angstzustände ^d	122/283 (43,1)	6,3 [4,8; 8,1]	117/282 (41,5)	6,3 [3,9; 9,0]	0,962 [0,744; 1,243] p = 0,7671
Essen vor anderen ^d	95/283 (33,6)	20,7 [14,7; n. b.]	91/282 (32,3)	23,7 [12,3; n. b.]	1,038 [0,777; 1,387] p = 0,7966
Trockener Mund ^d	146/283 (51,6)	3,5 [2,9; 5,2]	151/282 (53,5)	3,7 [2,6; 4,6]	0,967 [0,768; 1,216] p = 0,7536
Geschmacksprobleme ^d	167/283 (59,0)	2,4 [1,9; 3,1]	172/282 (61,0)	2,8 [2,3; 3,5]	1,040 [0,838; 1,291] p = 0,7287
Körperbild ^d	152/283 (53,7)	4,1 [2,7; 5,1]	128/282 (45,4)	7,1 [3,3; 10,6]	1,283 [1,010; 1,630] p = 0,0380
Schwierigkeiten beim Schlucken von Speichel ^d	108/283 (38,2)	13,3 [6,2; n. b.]	91/282 (32,3)	17,1 [11,0; n. b.]	1,305 [0,985; 1,729] p = 0,0629
Erstickungsanfälle beim Schlucken ^d	93/283 (32,9)	23,3 [12,9; n. b.]	77/282 (27,3)	n. e. [15,0; n. b.]	1,304 [0,962; 1,767] p = 0,0857
Schwierigkeiten beim Husten ^d	143/283 (50,5)	4,9 [3,7; 6,7]	107/282 (37,9)	12,3 [7,5; 20,9]	1,537 [1,192; 1,982] p = 0,0008
Schwierigkeiten beim Sprechen ^d	109/283 (38,5)	13,3 [8,3; n. b.]	87/282 (30,9)	40,8 [14,1; n. b.]	1,367 [1,030; 1,814] p = 0,0290
Gewichtsverlust ^d	137/283 (48,4)	3,7 [2,8; 5,1]	103/282 (36,5)	15,1 [7,2; 20,7]	1,503 [1,160; 1,947] p = 0,0018

Studie SPOTLIGHT	Zolbetuximab + Chemotherapie		(Placebo +) Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie
	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Haarausfall^d	29/283 (10,2)	4,4 [3,5; 15,5]	33/282 (11,7)	4,5 [2,8; 7,5]	0,606 [0,354; 1,036] p = 0,0671
<p>Quelle: (54)</p> <p>SPOTLIGHT: Zolbetuximab+mFOLFOX6 versus Placebo+mFOLFOX6. Finaler Datenschnitt: 08.09.2023</p> <p>a: Mediane basierend auf der Brookmeyer-Crowley Methode</p> <p>b: SPOTLIGHT: HR und 95% KI basierend auf stratifiziertem (Region [Asien vs. nicht-Asien], Anzahl der Organe mit Metastasen [0-2 vs. ≥ 3] und vorherige Gastrektomie [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell.</p> <p>c: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test.</p> <p>d: Zunahme des Scores um mindestens die MID ist gleichbedeutend mit einer Verschlechterung der Symptomatik.</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mFOLFOX6: 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n.b.: Nicht berechenbar; n. e.: Nicht erreicht.</p>					

In der Studie SPOTLIGHT wurden zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts vom 08.09.2023 in Bezug auf den Fragebogen EORTC QLQ-OG25 für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte in den Symptomskalen/Items „Dysphagie“, „Körperbild“, „Schwierigkeiten beim Husten“, „Schwierigkeiten beim Sprechen“ sowie „Gewichtsverlust“ jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten des Kontrollarms beobachtet. Für alle weiteren Symptomskalen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Zugehörige KM-Kurven und graphische Darstellungen des Verlaufs sowie diejenigen zum primären Datenschnitt sind im separaten Anhang 4-G4 dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25 wurde in der Studie FAST nicht erhoben, daher konnte auch keine Metaanalyse durchgeführt werden. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.2.4 Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-STO22“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunkts „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-STO22“

Studie	Operationalisierung
GLOW	<p>Die krankheitsspezifische Symptomatik wurde primär mittels des <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire (QLQ)-Oesophago-Gastric Module 25 (OG25)</i>, einem krankheitsspezifischen Modul des EORTC QLQ-C30 (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 Items), erhoben. Um sicherzustellen, dass relevante Symptome angemessen abgedeckt wurden, wurden im Anschluss an den EORTC QLQ-OG25 zusätzlich zwei Items des EORTC QLQ-<i>Stomach 22 (STO22)</i> abgefragt.</p> <p>Der EORTC QLQ-STO22 ist ein Magenkarzinom-spezifisches Zusatzmodul zum EORTC QLQ-C30 und umfasst 22 Items. Es besteht insgesamt aus fünf Symptomskalen (Dysphagie, Schmerzen, Reflux, Ernährungseinschränkungen und Angst) und vier Einzelsymptomen (trockener Mund, Körperbild, Haarausfall, Geschmacksverlust). Die beiden zusätzlich abgefragten Items in der Studie GLOW beziehen sich auf das Aufstoßen und zu Galle oder Säure im Mund (Belching Subskala).</p> <p>Zur Auswertung werden gemäß Scoring Manual die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, sodass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden (63). Für die Symptomskalen und -items repräsentieren höhere Werte eine größere und niedrigere Werte eine geringere Ausprägung eines Symptoms.</p> <p><u>Trennwert</u></p> <p>Gemäß den Antworten zu häufig gestellten Fragen auf der Webseite des G-BA für den EORTC QLQC30 sowie den entsprechenden validierten krankheitsspezifischen Ergänzungsmodulen wird die Responseschwelle (MID \geq 10 Punkte) als adäquat angesehen (17).</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Die Erhebung des EORTC QLQ-STO22 (Belching subscale) erfolgte zum Screening (bis zu 45 Tage vor Studienbeginn), danach alle drei Wochen sowie bei der Visite zum Behandlungsabbruch und bei der 30- und 90 Tage Sicherheitsnachbeobachtung.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u></p> <p>Angaben zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-STO22 (Belching subscale)“ erfolgte die Auswertung anhand einer Ereigniszeitanalyse (Zeit bis zur ersten Verschlechterung) unter Verwendung einer stratifizierten Cox Proportional Hazard Regression und eines stratifizierten Log-Rank Tests auf Basis der ITT-Population. Für Details wird auf Abschnitt 4.2.5.2.3 verwiesen. Weiterhin wurde die mittlere Veränderung gegenüber <i>Baseline</i> für jeden Behandlungsarm zu jeder Visite graphisch dargestellt, die zugehörigen tabellarischen Ergebnisse sind im separaten Anhang 4-G1 dargestellt. Im Hauptteil des Moduls 4 werden nur KM-Kurven und graphische Darstellungen des Verlaufs zu Endpunkten gezeigt, welche statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen aufweisen. Die übrigen KM-Kurven und graphische Darstellungen des Verlaufs sind im separaten Anhang 4-G1 hinterlegt.</p> <p>Dargestellt wird der finale Datenschnitt vom 12.01.2024, welcher die Studienvisiten unter Behandlung sowie Sicherheitsnachbeobachtung, Nachbeobachtungsphase, Langzeit- und Überlebensnachbeobachtung umfasst. Der primäre Datenschnitt vom 07.10.2022 wird ergänzend im separaten Anhang 4-G1 dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
FAST	<p>Die Symptomatik wurde mittels des <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire (QLQ)-Stomach 22 (STO22)</i> erhoben.</p> <p>Der EORTC QLQ-STO22 ist ein Magenkarzinom-spezifisches Zusatzmodul zum EORTC QLQ-C30 und umfasst 22 Items. Es besteht insgesamt aus fünf Symptomskalen (Dysphagie, Schmerzen, Reflux, Ernährungseinschränkungen und Angst) und vier Einzelsymptomen (trockener Mund, Körperbild, Haarausfall, Geschmacksverlust). Jedes Item wird anhand einer 4-Punkte-Skala („überhaupt nicht“, „wenig“, „mäßig“ und „sehr“) bewertet</p> <p>Zur Auswertung werden gemäß Scoring Manual die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, sodass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden (63). Für die Symptomskalen und -items repräsentieren höhere Werte eine größere und niedrigere Werte eine geringere Ausprägung eines Symptoms.</p> <p><u>Trennwert</u></p> <p>Gemäß den Antworten zu häufig gestellten Fragen auf der Webseite des G-BA für den EORTC QLQ-C30 sowie den entsprechenden validierten krankheitsspezifischen Ergänzungsmodulen soll die Responseschwelle in dieser Form im Rahmen von frühen Nutzenbewertungen verwendet werden (17).</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Die Erhebung des EORTC QLQ-STO22 Fragebogens erfolgte an Tag eins des ersten (Woche 1) und des fünften Zyklus (Woche 13), bei der Visite zum Behandlungsende und danach alle zwölf Wochen in der fortzusetzenden Behandlung mit Zolbetuximab bis zur Krankheitsprogression.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u></p> <p>Angaben zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Die Auswertung erfolgte analog zur Studie GLOW (hier auf Basis der mITT-Population). Für Details wird auf Abschnitt 4.2.5.2.3 verwiesen. Weiterhin wurde die mittlere Veränderung gegenüber <i>Baseline</i> für jeden Behandlungsarm zu jeder Visite graphisch dargestellt, die zugehörigen tabellarischen Ergebnisse sind im separaten Anhang 4-G2 dargestellt. Im Hauptteil des Moduls 4 werden nur KM-Kurven und graphische Darstellungen des Verlaufs zu Endpunkten gezeigt, welche statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen aufweisen. Die übrigen KM-Kurven und graphische Darstellungen des Verlaufs sind im separaten Anhang 4-G2 hinterlegt.</p> <p>Da der EORTC QLQ-STO22 Fragebogen nur in Russland, der Ukraine und Deutschland verfügbar war, werden die Ergebnisse nur für Patienten aus diesen drei Ländern berichtet.</p> <p>Dargestellt wird der finale Datenschnitt vom 31.01.2019, welcher die Studienvisiten unter Behandlung sowie Sicherheitsnachbeobachtung, Nachbeobachtungsphase und Überlebensnachbeobachtung umfasst.</p>
SPOTLIGHT (ergänzende Darstellung)	Der Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-STO22“ wurde in der Studie SPOTLIGHT nicht erhoben.
<p>Quelle: (26, 27, 60)</p> <p>Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i> (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 Items); EORTC QLQ-OG25: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Oesophago-Gastric Module 25</i>; EORTC QLQ-STO22: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Stomach 22</i>; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: <i>Intention To Treat</i>; MID: <i>Minimal Important Difference</i>; mITT: <i>modified ITT</i>.</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-STO22“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GLOW	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
FAST	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Ergänzend dargestellte Studien						
SPOTLIGHT	Der Endpunkt wurde in der Studie SPOTLIGHT nicht erhoben.					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studien GLOW und FAST wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie GLOW wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Die Studie FAST hatte ein offenes Design, durch das sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation hatten. Eine potenzielle Verzerrung durch die subjektive Beantwortung des Fragebogens durch den Patienten kann für die Studie FAST nicht ausgeschlossen werden.

Der Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-STO22“ wurde in der ITT bzw. mITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde jeweils adäquat umgesetzt.

Aus den Studienberichten und den Publikationen ergaben sich jeweils keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-STO22“ wurde daher für die Studie GLOW mit niedrig und für die Studie FAST mit hoch bewertet (siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F).

Rücklaufquote

Rücklaufquoten des EORTC QLQ-STO22 können dem separaten Anhang 4-G entnommen werden.

In der Studie GLOW füllten zu Studienbeginn 96,0 % (Zolbetuximab + CAPOX) bzw. 96,8 % (Placebo + CAPOX) der Patienten den Fragebogen aus. Am Tag 1 des Zyklus 39 lag die Rücklaufquote im Kontrollarm einmalig unter 70 %. Im Behandlungsarm fiel die Rücklaufquote erstmalig zur Visite zu Behandlungsende unter 70 %.

In der Studie FAST füllten zu Studienbeginn 80,0 % (Zolbetuximab + EOX) bzw. 73,7 % (EOX) der Patienten den Fragebogen aus. Zum Ende der EOX-Behandlung lag die Rücklaufquote in beiden Armen unter 70 %.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-STO22“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Studie GLOW

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „EORTC QLQ-STO22 – Belching Subskala“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GLOW (Time-to-Event-Analyse; Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte), ITT-Population

Studie GLOW	Zolbetuximab + Chemotherapie		Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus Chemotherapie
	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Belching Subskala^d	122/254 (48,0)	4,3 [3,4; 6,5]	114/253 (45,1)	7,7 [4,4; 9,3]	1,248 [0,960; 1,623] p = 0,0936

Quelle: (52)

GLOW: Zolbetuximab + CAPOX versus Placebo + CAPOX. Finaler Datenschnitt: 12.01.2024

a: Mediane basierend auf der Brookmeyer-Crowley Methode

b: HR und 95% KI basierend auf stratifiziertem (Region [Asien vs. nicht-Asien], Anzahl der Organe mit Metastasen [0-2 vs. ≥ 3] und vorherige Gastrektomie [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell.

c: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test.

d: Zunahme des Scores um mindestens die MID ist gleichbedeutend mit einer Verschlechterung der Symptomatik.

Abkürzungen: CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; EORTC QLQ-STO22: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Stomach 22*; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse

In der Studie GLOW zeigte sich zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts vom 12.01.2024 in Bezug auf das Magenkarzinom-spezifische Zusatzmodul STO22 des EORTC-QLQ-C30 für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte der „Belching Subskala“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

KM-Kurven und graphische Darstellungen des Verlaufs zum primären und finalen Datenschnitt sind im separaten Anhang 4-G1 dargestellt.

Studie FAST

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „EORTC QLQ-STO22“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FAST (*Time-to-Event-Analyse*; Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte), mITT-Population

Studie FAST	Zolbetuximab + Chemotherapie		Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus Chemotherapie
	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Funktion – Körperbild^d	12/56 (21,4)	8,8 [4,4; 13,3]	11/58 (19,0)	5,6 [3,0; n. b.]	0,565 [0,234; 1,369] p = 0,2008
Dysphagie^d	16/56 (28,6)	7,9 [5,7; n. b.]	19/58 (32,8)	5,7 [5,0; 8,8]	0,612 [0,308; 1,214] p = 0,1517
Schmerz^d	18/56 (32,1)	7,6 [3,4; n. b.]	17/58 (29,3)	6,0 [5,7; 11,3]	0,866 [0,435; 1,724] p = 0,6770
Reflux^d	15/56 (26,8)	11,6 [7,9; 15,6]	15/58 (25,9)	8,0 [5,0; 11,3]	0,526 [0,232; 1,192] p = 0,1183
Ernährungseinschränkungen^d	18/56 (32,1)	7,9 [5,2; 17,8]	11/58 (19,0)	n. e. [5,8; n. b.]	1,292 [0,596; 2,801] p = 0,5193
Angst^d	21/56 (37,5)	5,9 [3,2; 15,6]	10/58 (17,2)	9,0 [6,0; n. b.]	1,766 [0,818; 3,816] p = 0,1419
Trockener Mund^d	18/56 (32,1)	8,8 [3,4; 49,2]	22/58 (37,9)	3,1 [2,9; 6,6]	0,519 [0,272; 0,988] p = 0,0458
Geschmacksverlust^d	25/56 (44,6)	5,4 [3,0; 7,9]	20/58 (34,5)	5,7 [3,0; 7,2]	1,021 [0,562; 1,855] p = 0,9480
Symptom – Körperbild^d	19/56 (33,9)	5,7 [3,1; n. b.]	19/58 (32,8)	5,7 [3,0; n. b.]	0,968 [0,511; 1,834] p = 0,9194
Haarausfall^d	7/56 (12,5)	3,0 [2,8; 5,7]	1/58 (1,7)	n. e. [2,9; n. b.]	5,281 [0,641; 43,508] p = 0,0767

Quelle: (53)

FAST: Zolbetuximab + EOX versus EOX. Finaler Datenschnitt: 31.01.2019

a: Mediane basierend auf der Brookmeyer-Crowley Methode

b: HR und 95% KI basierend auf stratifiziertem (Messbarkeit der Erkrankung gemäß RECIST v1.1 zu *Baseline* [messbar vs. nicht messbar]) Cox-Regressionsmodell.

c: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test.

d: Zunahme des Scores um mindestens die MID ist gleichbedeutend mit einer Verschlechterung der Symptomatik.

Abkürzungen: EORTC QLQ STO22: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Stomach 22*; EOX: Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin; FAS: *Full-Analysis-Set*; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. b.: Nicht berechenbar; n. e.: Nicht erreicht; RECIST: *Response Criteria in Solid Tumors*.

In der Studie FAST zeigte sich zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts vom 31.01.2019 in Bezug auf das Magenkarzinom-spezifische Zusatzmodul STO22 des EORTC-QLQ-C30 für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte einzig für das Symptom „Trockener Mund“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Zolbetuximab + EOX-Arms (HR: 0,519 (95 %-KI [0,272; 0,988]; $p = 0,0458$). Für alle weiteren Symptomskalen bzw. Einzelsymptome wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet.

Abbildung 29 und Abbildung 30 zeigen die KM-Kurven und die graphischen Darstellungen des Verlaufs für die Symptome mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum finalen Datenschnitt. Weitere KM-Kurven und graphische Darstellungen des Verlaufs sind im separaten Anhang 4-G2 dargestellt.

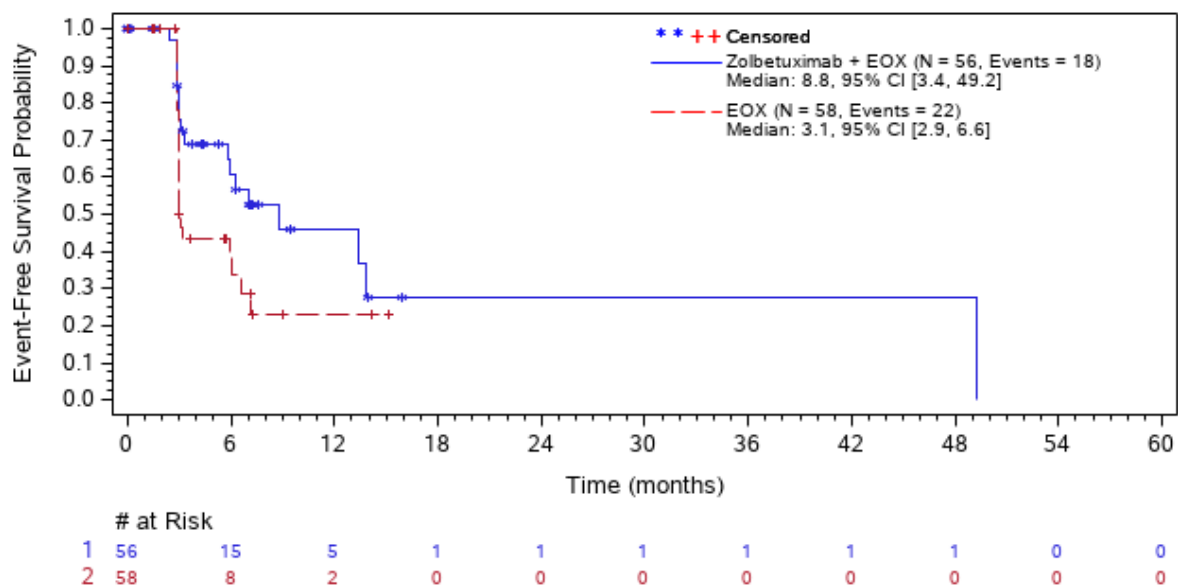


Abbildung 29: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „EORTC QLQ-STO22 – Trockener Mund (Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (finaler Datenschnitt vom 31.01.2019) – Studie FAST (mITT-Population)

Quelle: (53)

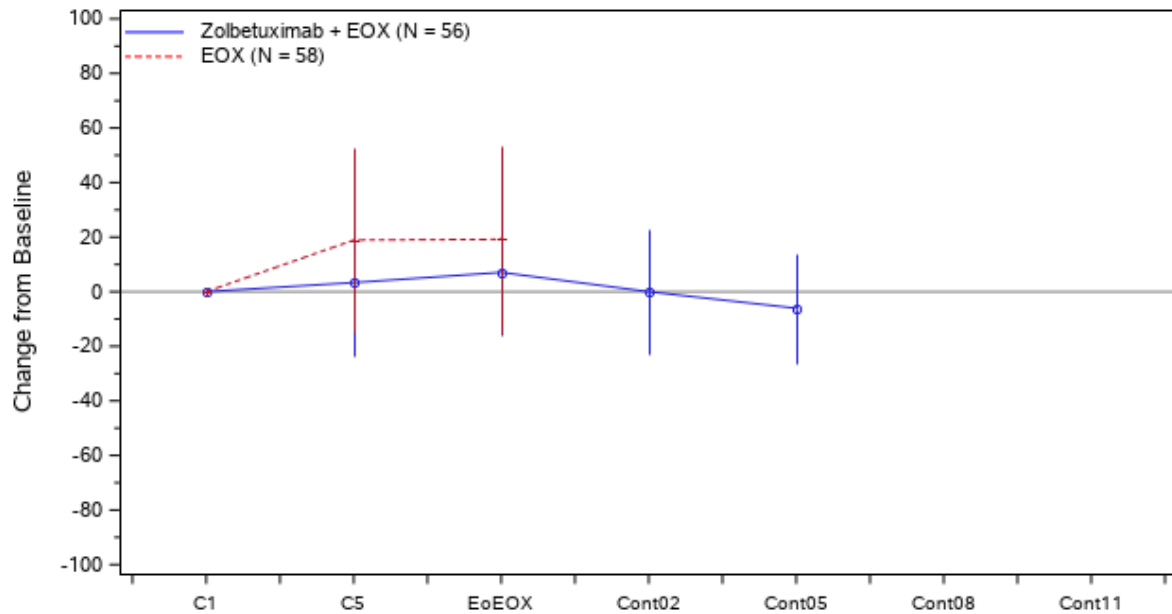


Abbildung 30: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-STO22 – Trockener Mund“ (finaler Datenschnitt vom 31.01.2019) – Studie FAST (mITT-Population)
Die Zunahme des Scores ist gleichbedeutend mit einer Verschlechterung der Symptomatik. Ab dem Zeitpunkt zu welchem weniger als zehn Patienten zu beobachten sind erfolgt keine Darstellung mehr.
Quelle: (53)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

In der Studie GLOW wurde nicht der gesamte Fragebogen EORTC QLQ-STO22 erhoben, folglich konnte keine Metaanalyse durchgeführt werden. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.2.5 Endpunkt „Schmerzintensität anhand der NRS“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunkts „Schmerzintensität anhand der NRS“

Studie	Operationalisierung
GLOW	<p>Die Schmerzintensität wurde mittels einer numerischen Bewertungsskala (NRS) erhoben. Die Schmerz-NRS ist eine 11-stufige numerische Ratingskala zur Selbstbeurteilung der Intensität der auftretenden Schmerzen (0 = „kein Schmerz“ bis 10 = „schlimmster vorstellbarer Schmerz“). Die Patienten wurden gebeten, die Zahl von 0 bis 10 einzukreisen, die ihre schlimmsten Schmerzen in den letzten 24 Stunden am besten beschreibt.</p> <p><u>Trennwert</u></p> <p>Für die Auswertungen der Veränderung der Schmerzintensität wurde die Responderschwelle $\geq 15\%$ der Skalenspannweite, entsprechend einer MID von 2 Punkten, gemäß Modulvorlage für die Beurteilung der Zeit bis zur ersten Verschlechterung herangezogen.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Die Bewertung der NRS erfolgte zum Screening (bis zu 45 Tage vor Studienbeginn), danach alle drei Wochen sowie bei der Visite zum Behandlungsabbruch und bei der 30- und 90 Tage Sicherheitsnachbeobachtung.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u></p> <p>Angaben zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Für den Endpunkt „Schmerzintensität anhand der NRS“ erfolgte die Auswertung anhand einer Ereigniszeitanalyse (Zeit bis zur ersten Verschlechterung) unter Verwendung einer stratifizierten Cox Proportional Hazard Regression und eines stratifizierten Log-Rank Tests auf Basis der ITT-Population. Für Details wird auf Abschnitt 4.2.5.2.3 verwiesen. Weiterhin wurde die mittlere Veränderung gegenüber <i>Baseline</i> für jeden Behandlungsarm zu jeder Visite graphisch dargestellt, die zugehörigen tabellarischen Ergebnisse sind im separaten Anhang 4-G1 dargestellt. Im Hauptteil des Moduls 4 werden nur KM-Kurven und graphische Darstellungen des Verlaufs zu Endpunkten gezeigt, welche statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen aufweisen. Die übrigen KM-Kurven und graphische Darstellungen des Verlaufs sind im separaten Anhang 4-G1 hinterlegt.</p> <p>Dargestellt wird der finale Datenschnitt vom 12.01.2024, welcher die Studienvisiten unter Behandlung sowie Sicherheitsnachbeobachtung, Nachbeobachtungsphase, Langzeit- und Überlebensnachbeobachtung umfasst. Der primäre Datenschnitt vom 07.10.2022 wird ergänzend im separaten Anhang 4-G1 dargestellt.</p>
FAST	Der Endpunkt „Schmerzintensität anhand der NRS“ wurde in der Studie FAST nicht erhoben.
SPOTLIGHT (ergänzende Darstellung)	<p>Der Endpunkt „Schmerzintensität anhand der NRS“ wurde in der Studie SPOTLIGHT analog der Studie GLOW operationalisiert. Auch der Trennwert war identisch.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Die Bewertung der NRS erfolgte zum Screening (bis zu 45 Tage vor Studienbeginn), danach jeweils am Tag 1 und 22 jedes Zyklus sowie bei der Visite zum Behandlungsabbruch und bei der 30- und 90 Tage Sicherheitsnachbeobachtung.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u></p> <p>Angaben zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Die Auswertung erfolgte analog zur Studie GLOW. Für Details wird auf Abschnitt 4.2.5.2.3 verwiesen.</p>

Studie	Operationalisierung
	Weiterhin wurde die mittlere Veränderung gegenüber <i>Baseline</i> für jeden Behandlungsarm zu jeder Visite graphisch dargestellt, die zugehörigen tabellarischen Ergebnisse sowie KM-Kurven und graphische Darstellungen des Verlaufs sind im separaten Anhang 4-G4 dargestellt. Dargestellt wird der finale Datenschnitt vom 08.09.2023, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich Sicherheitsnachbeobachtung, Nachbeobachtungsphase, Langzeit- und Überlebensnachbeobachtung beinhaltet. Der primäre Datenschnitt vom 09.09.2022 wird ergänzend im separaten Anhang 4-G4 dargestellt.
Quelle: (26, 27)	
Abkürzungen: ITT: <i>Intention To Treat</i> ; MID: <i>Minimal Important Difference</i> ; NRS: Numerische Bewertungsskala.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schmerzintensität anhand der NRS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GLOW	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
FAST	Der Endpunkt wurde in der Studie FAST nicht erhoben.					
Ergänzend dargestellte Studien						
SPOTLIGHT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studien GLOW und SPOTLIGHT (ergänzend dargestellt) wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. GLOW und SPOTLIGHT wurden doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

Der Endpunkt „Schmerzintensität anhand der NRS“ wurde in der ITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde jeweils adäquat umgesetzt.

Aus den Studienberichten und den Publikationen ergaben sich jeweils keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schmerzintensität anhand der NRS“ wurde daher für die Studie GLOW und die Studie SPOTLIGHT (ergänzend dargestellt) insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F).

Rücklaufquote

Rücklaufquoten der NRS können dem separaten Anhang 4-G entnommen werden.

In der Studie GLOW füllten zu Studienbeginn 96,0 % (Zolbetuximab + CAPOX) bzw. 94,4 % (Placebo + CAPOX) der Patienten den Fragebogen aus. An Tag 1 des Zyklus 39, fiel die Rücklaufquote im Kontrollarm einmalig unter 70 %, im Behandlungsarm war dies zur Visite zu Behandlungsende der Fall.

In der Studie SPOTLIGHT (ergänzende Darstellung) füllten zu Studienbeginn 92,1 % (Zolbetuximab + mFOLFOX6) bzw. 92,4 % (Placebo + mFOLFOX6) der Patienten den Fragebogen aus. An Tag 22 des Zyklus 11 lag die Rücklaufquote unter Placebo + mFOLFOX6 erstmalig unter 70 %, im Behandlungsarm war dies zu Zyklus 12 Tag 22 der Fall.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerzintensität anhand der NRS“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Studie GLOW

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerzintensität anhand der NRS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event-Analyse*; Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 2 Punkte), ITT-Population

Studie GLOW	Zolbetuximab + Chemotherapie		Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus Chemotherapie
	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Schmerzintensität anhand der NRS^d	124/254 (48,8)	6,6 [4,6; 8,8]	116/253 (45,8)	7,2 [5,2; 10,2]	1,035 [0,799; 1,340] p = 0,7855

Quelle: (52)

GLOW: Zolbetuximab + CAPOX versus Placebo + CAPOX. Finaler Datenschnitt: 12.01.2024

a: Mediane basierend auf der Brookmeyer-Crowley Methode

b: GLOW: HR und 95% KI basierend auf stratifiziertem (Region [Asien vs. nicht-Asien], Anzahl der Organe mit Metastasen [0-2 vs. ≥ 3] und vorherige Gastrektomie [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell

c: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test.

Studie GLOW	Zolbetuximab + Chemotherapie		Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus Chemotherapie
	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
d. Zunahme des Scores um mindestens die MID ist gleichbedeutend mit einer Verschlechterung der Symptomatik.					
Abkürzungen: FAS: <i>Full-Analysis-Set</i> ; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; CAPOX: Capecitabin und Oxaliplatin; MID: <i>Minimal Important Difference</i> ; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; NRS: Numerische Bewertungsskala					

In der Studie GLOW zeigte sich zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts vom 12.01.2024 für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Schmerzintensität anhand der NRS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

KM-Kurven und graphische Darstellungen des Verlaufs zum primären und finalen Datenschnitt sind im separaten Anhang 4-G1 dargestellt.

Studie SPOTLIGHT (ergänzende Darstellung)

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerzintensität anhand der NRS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event-Analyse*; Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 2 Punkte), ITT-Population

Studie SPOTLIGHT	Zolbetuximab + Chemotherapie		Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus Chemotherapie
	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Schmerzintensität anhand der NRS^d	131/283 (46,3)	6,7 [5,1; 11,1]	130/282 (46,1)	8,0 [5,5; 10,1]	1,044 [0,817; 1,333] p = 0,7285
Quelle: (54)					
SPOTLIGHT: Zolbetuximab+mFOLFOX6 versus Placebo+mFOLFOX6. Finaler Datenschnitt: 08.09.2023					
a: Mediane basierend auf der Brookmeyer-Crowley Methode					
b: SPOTLIGHT: HR und 95% KI basierend auf stratifiziertem (Region [Asien vs. nicht-Asien], Anzahl der Organe mit Metastasen [0-2 vs. ≥ 3] und vorherige Gastrektomie [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell					
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test.					
d. Zunahme des Scores um mindestens die MID ist gleichbedeutend mit einer Verschlechterung der Symptomatik.					
Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; mFOLFOX6: 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; NRS: Numerische Bewertungsskala					

In der Studie SPOTLIGHT zeigte sich zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts vom 08.09.2023 für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Schmerzintensität anhand der NRS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Zugehörige KM-Kurven und graphische Darstellungen des Verlaufs sowie diejenigen zum primären und finalen Datenschnitt sind im separaten Anhang 4-G4 dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Endpunkt „Schmerzintensität anhand der NRS“ wurde in der Studie FAST nicht erhoben, folglich konnte keine Metaanalyse mit der Studie GLOW durchgeführt werden. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.2.6 Endpunkt „EQ-5D VAS“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-52: Operationalisierung des Endpunkts „EQ-5D VAS“

Studie	Operationalisierung
GLOW	<p>Die <i>European Quality of Life Five-Domain Scale-Five-Level Scale</i> (EQ-5D-5L) ist ein standardisiertes Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie des Gesundheitszustandes und wurde von der EuroQol Group entwickelt. Der EQ-5D besteht aus zwei Teilen, einer deskriptiven Beschreibung des Gesundheitszustandes und einer visuellen Analogskala (VAS; <i>Visual Analogue Scale</i>).</p> <p>Im ersten Teil beantworten die Patienten Fragen zu den fünf Domänen Beweglichkeit / Mobilität, Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen / körperliche Beschwerden und Angst / Niedergeschlagenheit, welche jeweils anhand einer 5-Punkteskala („kein Problem“, „leichtes Problem“, „moderates Problem“, „schwerwiegendes Problem“, „ernsthaftes Problem“) bewertet werden.</p> <p>Im zweiten Teil bewerten die Patienten ihren generellen Gesundheitszustand anhand einer visuellen Analogskala, welche von 0 bis 100 (0 = schlechtester vorstellbarer Zustand, 100 = bester vorstellbarer Zustand) reicht.</p> <p><u>Trennwert</u></p> <p>Für den vorliegenden Endpunkt zum EQ-5D werden aus Gründen der Akzeptanz als patientenrelevanter Endpunkt im Weiteren lediglich die Ergebnisse zur visuellen Analogskala dargestellt. Für die Auswertungen der EQ-5D VAS wurde die Responderschwelle ≥ 15 % der Skalenspannweite gemäß Modulvorlage die Beurteilung der Zeit bis zur ersten Verschlechterung herangezogen.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Die Erhebung des EQ-5D VAS-Fragebogens erfolgte zum Screening (bis zu 45 Tage vor Studienbeginn), danach alle drei Wochen sowie bei der Visite zum Behandlungsabbruch und bei der 30- und 90 Tage Sicherheitsnachbeobachtung.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u></p> <p>Angaben zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EQ-5D VAS“ erfolgte die Auswertung anhand einer Ereigniszeitanalyse (Zeit bis zur ersten Verschlechterung) unter Verwendung einer stratifizierten Cox Proportional Hazard Regression und eines stratifizierten Log-Rank Tests auf Basis der ITT-Population. Für Details wird auf Abschnitt 4.2.5.2.3 verwiesen. Weiterhin wurde die mittlere Veränderung gegenüber <i>Baseline</i> für jeden Behandlungsarm zu jeder Visite graphisch dargestellt, die zugehörigen tabellarischen Ergebnisse sowie KM-Kurven sind im separaten Anhang 4-G1 dargestellt.</p> <p>Dargestellt wird der finale Datenschnitt vom 12.01.2024, welcher die Studienvisiten unter Behandlung sowie Sicherheitsnachbeobachtung, Nachbeobachtungsphase, Langzeit- und Überlebensnachbeobachtung umfasst. Der primäre Datenschnitt vom 07.10.2022 wird ergänzend im separaten Anhang 4-G1 dargestellt.</p>
FAST	Der Endpunkt „EQ-5D VAS“ wurde in der Studie FAST nicht erhoben.
SPOTLIGHT (ergänzende Darstellung)	<p>Der Endpunkt „EQ-5D VAS“ wurde in der Studie SPOTLIGHT analog der Studie GLOW operationalisiert. Auch der Trennwert ist identisch.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Die Erhebung des EQ-5D VAS-Fragebogens erfolgte zum Screening (bis zu 45 Tage vor Studienbeginn), danach jeweils am Tag 1 und 22 jedes Zyklus sowie bei der Visite zum</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Behandlungsabbruch und bei der 30- und 90 Tage Sicherheitsnachbeobachtung.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u></p> <p>Angaben zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Die Auswertung erfolgte analog zur Studie GLOW. Für Details wird auf Abschnitt 4.2.5.2.3 verwiesen.</p> <p>Weiterhin wurde die mittlere Veränderung gegenüber <i>Baseline</i> für jeden Behandlungsarm zu jeder Visite graphisch dargestellt, die zugehörigen tabellarischen Ergebnisse sowie KM-Kurven sind im separaten Anhang 4-G4 dargestellt.</p> <p>Dargestellt wird der finale Datenschnitt vom 08.09.2023, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich Sicherheitsnachbeobachtung, Nachbeobachtungsphase, Langzeit- und Überlebensnachbeobachtung beinhaltet. Der primäre Datenschnitt vom 09.09.2022 wird ergänzend im separaten Anhang 4-G4 dargestellt.</p>
	<p>Quelle: (26, 27)</p> <p>Abkürzungen: EQ-5D: <i>European Quality of Life Five-Domain</i>; EQ-5D-5L: <i>European Quality of Life Five-Domain Scale-Five-Level Scale</i>; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: <i>Intention To Treat</i>; mITT: <i>modified ITT</i>; VAS: <i>Visual Analogue Scale</i>.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GLOW	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
FAST	Der Endpunkt wurde in der Studie FAST nicht erhoben.					
Ergänzend dargestellte Studien						
SPOTLIGHT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studien GLOW und SPOTLIGHT (ergänzend dargestellt) wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. GLOW und SPOTLIGHT wurden doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

Der Endpunkt „EQ-5D VAS“ wurde in der ITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde jeweils adäquat umgesetzt.

Aus den Studienberichten und den Publikationen ergaben sich jeweils keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ wurde daher für die Studie GLOW und die Studie SPOTLIGHT (ergänzend dargestellt) insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F).

Rücklaufquote

Rücklaufquoten der EQ-5D VAS können dem separaten Anhang 4-G entnommen werden.

In der Studie GLOW füllten zu Studienbeginn 96,0 % der Patienten unter Zolbetuximab + CAPOX und 96,8 % unter Placebo + CAPOX den Fragebogen aus. Im Zyklus 39 hat die Rücklaufquote im Kontrollarm einmalig 70 % unterschritten. Im Behandlungsarm fiel die Rücklaufquote erst zur Visite zum Behandlungsende auf unter 70 %.

In der Studie SPOTLIGHT (ergänzende Darstellung) füllten zu Studienbeginn 92,5 % (Zolbetuximab + mFOLFOX6) bzw. 92,8 % (Placebo + mFOLFOX6) der Patienten den Fragebogen aus. An Tag 22 des Zyklus 11 lag die Rücklaufquote unter Zolbetuximab + mFOLFOX6 erstmalig unter 70 %, im Behandlungsarm war dies zu Zyklus 22 Tag 22 der Fall.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Studie GLOW

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Time-to-Event-Analyse; Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 15 mm), ITT-Population

Studie GLOW	Zolbetuximab + Chemotherapie		Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus Chemotherapie
	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
EQ-5D VAS ^d	100/254 (39,4)	10,0 [6,9; 13,5]	115/253 (45,5)	6,7 [5,1; 9,1]	0,856 [0,651; 1,125] p = 0,2611

Quelle: (52)
 GLOW: Zolbetuximab + CAPOX versus Placebo + CAPOX. Finaler Datenschnitt: 12.01.2024
 a: Mediane basierend auf der Brookmeyer-Crowley Methode
 b: GLOW: HR und 95% KI basierend auf stratifiziertem (Region [Asien vs. nicht-Asien], Anzahl der Organe mit Metastasen [0-2 vs. ≥ 3] und vorherige Gastrektomie [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell.
 c: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test.
 d: Abnahme des Scores um mindestens die MID ist gleichbedeutend mit einer Verschlechterung der Symptomatik.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; MID: Minimal Important Difference; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse.

In der Studie GLOW zeigte sich zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts vom 12.01.2024 für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Aus dem Verlauf über die Zeit (siehe Abbildung 31) kann entnommen werden, dass der allgemeine Gesundheitszustand erhalten bleibt.

KM-Kurven zum primären und finalen Datenschnitt sowie graphische Darstellungen des Verlaufs zum primären Datenschnitt sind im separaten Anhang 4-G1 dargestellt.

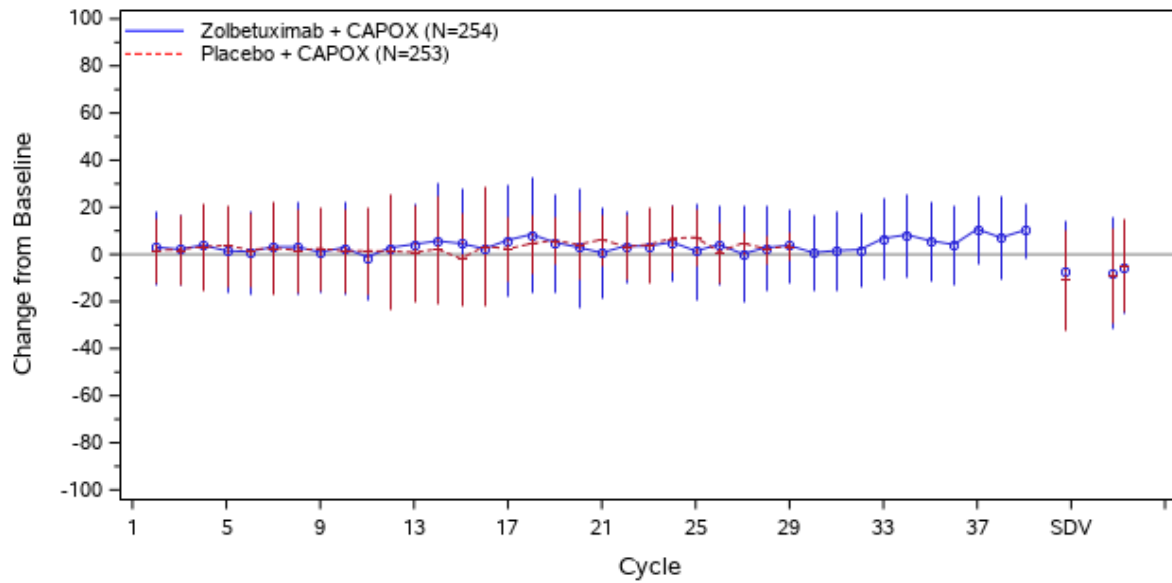


Abbildung 31: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW (ITT-Population)

Die Abnahme des Scores ist gleichbedeutend mit einer Verschlechterung der des allgemeinen Gesundheitszustands.

Quelle: (52)

Studie SPOTLIGHT (ergänzende Darstellung)

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event-Analyse*; Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 15 mm), ITT-Population

Studie SPOTLIGHT	Zolbetuximab + Chemotherapie		Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus Chemotherapie
	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
EQ-5D VAS ^d	127/283 (44,9)	6,5 [4,6; 9,9]	120/282 (42,6)	9,7 [6,8; 15,1]	1,180 [0,917; 1,517] p = 0,1998
<p>Quelle: (54) SPOTLIGHT: Zolbetuximab+mFOLFOX6 versus Placebo+mFOLFOX6. Finaler Datenschnitt: 08.09.2023 a: Mediane basierend auf der Brookmeyer-Crowley Methode b: SPOTLIGHT: HR und 95% KI basierend auf stratifiziertem (Region [Asien vs. nicht-Asien], Anzahl der Organe mit Metastasen [0-2 vs. ≥ 3] und vorherige Gastrektomie [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell. c: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test. d: Abnahme des Scores um mindestens die MID ist gleichbedeutend mit einer Verschlechterung der Symptomatik.</p> <p>Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i>; KI: Konfidenzintervall; mFOLFOX6: 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure; MID: <i>Minimal Important Difference</i>; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse.</p>					

In der Studie SPOTLIGHT zeigte sich zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts vom 08.09.2023 für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Der Verlauf über die Zeit (siehe Abbildung 32) zeigt, dass der allgemeine Gesundheitszustand erhalten bleibt.

KM-Kurven zum primären und finalen Datenschnitt sowie graphische Darstellungen des Verlaufs zum primären Datenschnitt sind im separaten Anhang 4-G4 dargestellt.

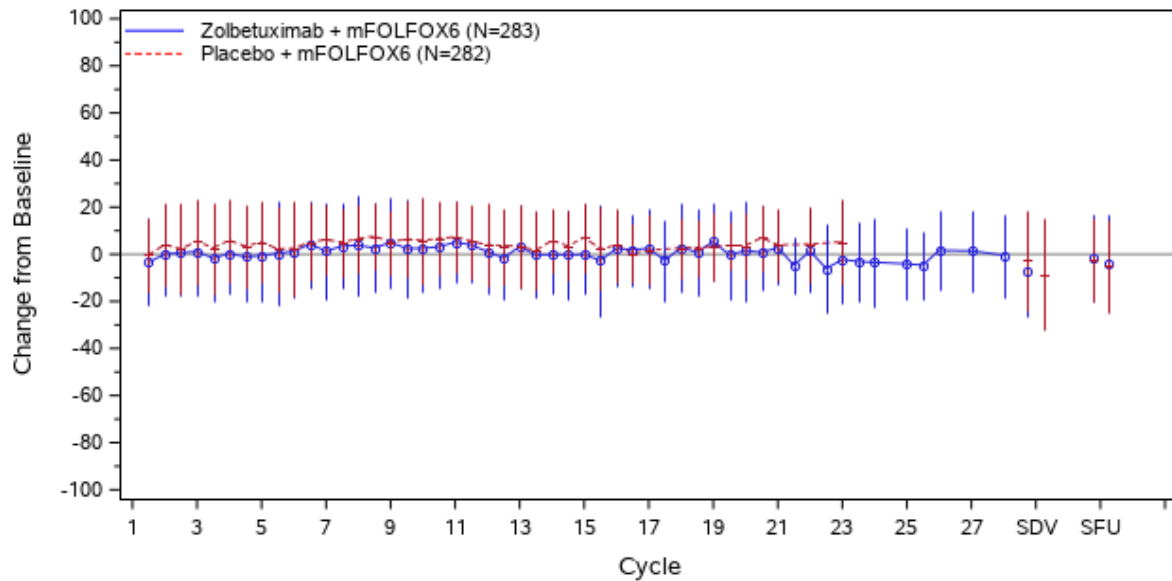


Abbildung 32: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ (finaler Datenschnitt vom 08.09.2023) – Studie SPOTLIGHT (ITT-Population)

Die Abnahme des Scores ist gleichbedeutend mit einer Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands.
Quelle: (54)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Endpunkt „EQ-5D VAS“ wurde in der Studie FAST nicht erhoben, folglich konnte keine Metaanalyse mit der Studie GLOW durchgeführt werden. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.3 Endpunktkategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ – RCT

4.3.1.3.1.3.1 Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-56: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“

Studie	Operationalisierung
GLOW	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire (QLQ)-C30</i>, einem generischen Fragebogen, erhoben.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 ist ein validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptome bei Krebspatienten. Der Fragebogen besteht aus insgesamt 30 Fragen, die in fünf Funktionsskalen (Physische, Emotionale, Kognitive und Soziale Funktion sowie Rollenfunktion), neun Symptomskalen (Müdigkeit, Übelkeit / Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhoe und (krankheitsbedingte) finanzielle Probleme) sowie einer Globalen Gesundheitsstatus- und Lebensqualitätsskala unterteilt sind. Die Fragen der Funktions- und Symptomskalen werden jeweils anhand einer 4-Punkte-Skala („überhaupt nicht“, „wenig“, „mäßig“ und „sehr“) bewertet. Abschließend werden der Gesundheitszustand und die Lebensqualität auf einer Skala von 0 („sehr schlecht“) bis 7 („ausgezeichnet“) eingeschätzt. Während die Funktionsskalen der Endpunktkategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ zugeordnet werden, gehören die Symptomskalen zur Endpunktkategorie „Morbidity“.</p> <p>Zur Auswertung werden gemäß Scoring Manual die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, sodass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden (63). Für die Funktionsskalen und die globale Lebensqualität repräsentieren höhere Werte eine bessere und niedrigere Werte eine schlechtere Funktion/Lebensqualität.</p> <p><u>Trennwert</u></p> <p>Gemäß den Antworten zu häufig gestellten Fragen auf der Webseite des G-BA für den EORTC QLQ-C30 sowie den entsprechenden validierten krankheitsspezifischen Ergänzungsmodulen wird die Responseschwelle ($MID \geq 10$ Punkte) als adäquat angesehen (17).</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Die Erhebung des EORTC QLQ-C30-Fragebogens erfolgte zum Screening (bis zu 45 Tage vor Studienbeginn), danach alle drei Wochen sowie bei der Visite zum Behandlungsabbruch und bei der 30- und 90 Tage Sicherheitsnachbeobachtung.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u></p> <p>Angaben zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ erfolgte die Auswertung anhand einer Ereigniszeitanalyse (Zeit bis zur ersten Verschlechterung) unter Verwendung einer stratifizierten Cox Proportional Hazard Regression und eines stratifizierten Log-Rank Tests auf Basis der ITT-Population. Für Details wird auf Abschnitt 4.2.5.2.3 verwiesen. Weiterhin wurde die mittlere Veränderung gegenüber <i>Baseline</i> für jeden Behandlungsarm zu jeder Visite graphisch dargestellt, die zugehörigen tabellarischen Ergebnisse sind im separaten Anhang 4-G1 dargestellt. Im Hauptteil des Moduls 4 werden nur KM-Kurven und graphische Darstellungen des Verlaufs zu Endpunkten gezeigt, welche statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen aufweisen mit Ausnahme des globalen Gesundheitsstatus. Die übrigen KM-Kurven und graphische</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Darstellungen des Verlaufs sind im separaten Anhang 4-G1 hinterlegt.</p> <p>Dargestellt wird der finale Datenschnitt vom 12.01.2024, welcher die Studienvisiten unter Behandlung sowie Sicherheitsnachbeobachtung, Nachbeobachtungsphase, Langzeit- und Überlebensnachbeobachtung umfasst. Der primäre Datenschnitt vom 07.10.2022 wird ergänzend im separaten Anhang 4-G1 dargestellt.</p>
FAST	<p>Die „gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde in der Studie FAST analog der Studie GLOW operationalisiert. Auch der Trennwert ist identisch.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Die Erhebung des EORTC QLQ-C30-Fragebogens erfolgte an Tag eins des ersten (Woche 1) und des fünften Zyklus (Woche 13), bei der Visite zum Behandlungsende und danach alle zwölf Wochen in der fortzusetzenden Behandlung mit Zolbetuximab bis zur Krankheitsprogression.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Die Auswertung erfolgte analog zur Studie GLOW (hier auf Basis der mITT-Population). Für Details wird auf Abschnitt 4.2.5.2.3 verwiesen. Weiterhin wurde die mittlere Veränderung gegenüber <i>Baseline</i> für jeden Behandlungsarm zu jeder Visite graphisch dargestellt, die zugehörigen tabellarischen Ergebnisse sind im separaten Anhang 4-G2 dargestellt. Im Hauptteil des Moduls 4 werden nur KM-Kurven und graphische Darstellungen des Verlaufs zu Endpunkten gezeigt, welche statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen aufweisen. Die übrigen KM-Kurven und graphische Darstellungen des Verlaufs sind im separaten Anhang 4-G2 hinterlegt.</p> <p>Dargestellt wird der finale Datenschnitt vom 31.01.2019, welcher die Studienvisiten unter Behandlung sowie Sicherheitsnachbeobachtung, Nachbeobachtungsphase und Überlebensnachbeobachtung umfasst.</p>
Metaanalyse	<p>Die Ergebnisse der Studien GLOW und FAST wurden im Rahmen eines statistischen Modells mit festen Effekten metaanalytisch zusammengefasst. Die gepoolten Behandlungseffekte wurden unter Verwendung einer inversen Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte (log(HR)) und Varianzen berechnet. Ergebnisse werden tabellarisch sowie graphisch in Form von Forest Plots dargestellt.</p>
SPOTLIGHT (ergänzende Darstellung)	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des „EORTC QLQ-C30“ wurde in der Studie SPOTLIGHT analog den Studien GLOW und FAST operationalisiert. Der Trennwert war ebenfalls identisch.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Die Erhebung des EORTC QLQ-C30-Fragebogens erfolgte zum Screening (bis zu 45 Tage vor Studienbeginn), danach jeweils am Tag 1 und 22 jedes Zyklus sowie bei der Visite zum Behandlungsabbruch und bei der 30- und 90 Tage Sicherheitsnachbeobachtung.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u></p> <p>Angaben zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Die Auswertung erfolgte analog zur Studie GLOW. Für Details wird auf Abschnitt 4.2.5.2.3 verwiesen.</p> <p>Weiterhin wurde die mittlere Veränderung gegenüber <i>Baseline</i> für jeden Behandlungsarm zu jeder Visite graphisch dargestellt, die zugehörigen tabellarischen Ergebnisse sowie KM-Kurven und graphische Darstellungen des Verlaufs sind im separaten Anhang 4-G4 dargestellt.</p> <p>Dargestellt wird der finale Datenschnitt vom 08.09.2023, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich Sicherheitsnachbeobachtung, Nachbeobachtungsphase, Langzeit- und Überlebensnachbeobachtung beinhaltet. Der primäre Datenschnitt vom 09.09.2022 wird ergänzend im separaten Anhang 4-G4 dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
Quelle: (26, 27, 60)	
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i> (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 Items); ITT: <i>Intention To Treat</i> ; MID: <i>Minimal Important Difference</i> ; mITT: <i>modified ITT</i> .	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GLOW	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
FAST	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Ergänzend dargestellte Studien						
SPOTLIGHT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studien GLOW, FAST und SPOTLIGHT (ergänzend dargestellt) wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. GLOW und SPOTLIGHT wurden doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Die Studie FAST hatte ein offenes Design, durch das sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation hatten. Eine potenzielle Verzerrung durch die subjektive Beantwortung des Fragebogens durch den Patienten kann für die Studie FAST nicht ausgeschlossen werden.

Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde in der ITT bzw. mITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde jeweils adäquat umgesetzt.

Aus den Studienberichten und den Publikationen ergaben sich jeweils keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde daher für die Studie GLOW und die Studie SPOTLIGHT (ergänzend dargestellt) mit niedrig und für die Studie FAST mit hoch bewertet (siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F).

Rücklaufquote

Angaben zu den Rücklaufquoten können dem Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2 entnommen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel – (Time-to-Event-Analyse; Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte), (m)ITT-Population

Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie		(Placebo +) Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie
	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Globaler Gesundheitsstatus^d					
Metaanalyse	151/310 (48,7)	n. b. ^e	174/311 (55,9)	n. b. ^e	0,863 [0,689; 1,081] p = 0,1985
GLOW	132/254 (52,0)	4,6 [3,7; 7,2]	147/253 (58,1)	4,4 [3,5; 5,3]	0,969 [0,761; 1,234] p = 0,7925
FAST	19/56 (33,9)	13,9 [6,3; n. b.]	27/58 (46,6)	6,0 [4,9; 7,2]	0,400 [0,215; 0,745] p = 0,0031
Körperliche Funktion^d					
Metaanalyse	164/310 (52,9)	n. b. ^e	169/311 (54,3)	n. b. ^e	1,021 [0,820; 1,271] p = 0,8545
GLOW	140/254 (55,1)	4,2 [3,2; 5,0]	142/253 (56,1)	4,9 [4,2; 6,5]	1,100 [0,867; 1,396] p = 0,4321
FAST	24/56 (42,9)	7,1 [3,2; n. b.]	27/58 (46,6)	5,7 [4,6; 7,2]	0,669 [0,380; 1,179] p = 0,1591

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie		(Placebo +) Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie
	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Rollenfunktion^d					
Metaanalyse	169/310 (54,5)	n. b. ^e	181/311 (58,2)	n. b. ^e	0,855 [0,691; 1,057] p = 0,1482
GLOW	146/254 (57,5)	3,7 [2,3; 4,7]	156/253 (61,7)	2,9 [2,3; 4,4]	0,884 [0,703; 1,112] p = 0,3007
FAST	23/56 (41,1)	6,7 [3,2; n. b.]	25/58 (43,1)	5,7 [3,1; 6,3]	0,689 [0,387; 1,229] p = 0,2051
Emotionale Funktion^d					
Metaanalyse	140/310 (45,2)	n. b. ^e	135/311 (43,4)	n. b. ^e	1,029 [0,808; 1,311] p = 0,8145
GLOW	118/254 (46,5)	7,1 [5,5; 9,1]	114/253 (45,1)	6,7 [5,5; 8,8]	1,073 [0,826; 1,395] p = 0,5883
FAST	22/56 (39,3)	7,9 [5,7; 27,5]	21/58 (36,2)	8,2 [5,7; 11,3]	0,813 [0,435; 1,517] p = 0,5115
Kognitive Funktion^d					
Metaanalyse	160/310 (51,6)	n. b. ^e	154/311 (49,5)	n. b. ^e	1,100 [0,879; 1,376] p = 0,4060
GLOW	135/254 (53,1)	4,9 [3,4; 5,8]	130/253 (51,4)	5,0 [4,1; 7,7]	1,136 [0,890; 1,450] p = 0,2983
FAST	25/56 (44,6)	5,8 [3,2; n. b.]	24/58 (41,4)	6,0 [4,6; 11,2]	0,922 [0,522; 1,629] p = 0,7937
Soziale Funktion^d					
Metaanalyse	158/310 (51,0)	n. b. ^e	164/311 (52,7)	n. b. ^e	0,957 [0,766; 1,195] p = 0,6969
GLOW	133/254 (52,4)	5,0 [2,8; 6,7]	139/253 (54,9)	4,2 [2,8; 5,8]	0,970 [0,762; 1,234] p = 0,8229
FAST	25/56 (44,6)	5,9 [3,0; n. b.]	25/58 (43,1)	6,0 [4,6; 8,2]	0,885 [0,498; 1,572] p = 0,6578
Quelle: (51-53) GLOW: Zolbetuximab + CAPOX versus Placebo + CAPOX. Finaler Datenschnitt: 12.01.2024 FAST: Zolbetuximab + EOX versus EOX. Finaler Datenschnitt: 31.01.2019 Ergebnisse der Metaanalyse basierend auf inverser Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte und Varianzen. a: Mediane basierend auf der Brookmeyer-Crowley Methode					

Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie		(Placebo +) Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie
	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
b: GLOW: HR und 95% KI basierend auf stratifiziertem (Region [Asien vs. nicht-Asien], Anzahl der Organe mit Metastasen [0-2 vs. ≥ 3] und vorherige Gastrektomie [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell. FAST: HR und 95% KI basierend auf stratifiziertem (Messbarkeit der Erkrankung gemäß RECIST v1.1 zu Baseline [messbar vs. nicht messbar]) Cox-Regressionsmodell. c: Der p-Wert der Einzelstudien basiert auf einem stratifizierten log-rank Test. d: Abnahme des Scores um mindestens die MID ist gleichbedeutend mit einer Verschlechterung der Lebensqualität. e: Median aufgrund aggregierter Metaanalyse für diesen Endpunkt nicht berechnet Abkürzungen: CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; EOX: Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MID: <i>Minimal Important Difference</i> ; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. b.: Nicht berechnet; RECIST: <i>Response Criteria in Solid Tumors</i> .					

Im Rahmen der Metaanalyse unter Einbeziehung der Studien GLOW und FAST ergab sich für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ weder für den globalen Gesundheitsstatus noch für die Funktionsskalen ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung zwischen den Behandlungsarmen. Die Effektrichtung war zwischen den Studien heterogen. Bis auf den statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil der zusätzlichen Therapie mit Zolbetuximab beim globalen Gesundheitsstatus ergaben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede bei den Einzelstudien, im Einklang mit dem Ergebnis der Metaanalyse.

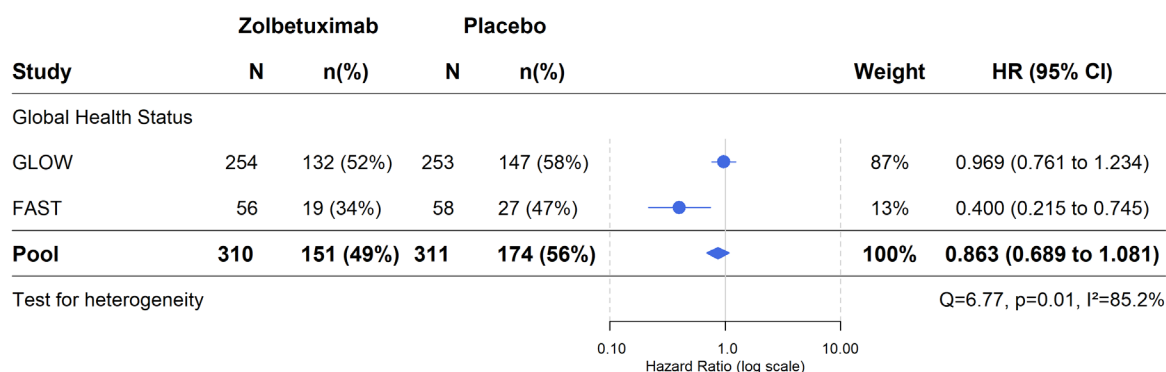


Abbildung 33: *Forest-Plot* der Metaanalyse zum Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus (Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)

Quelle: (51)

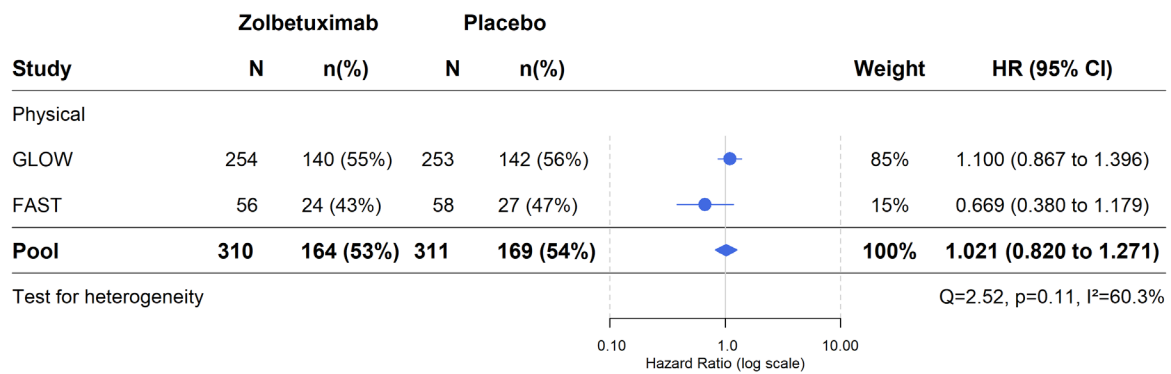


Abbildung 34: *Forest-Plot* der Metaanalyse zum Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Körperliche Funktion (Zeit bis zur ersten Verschlechterung \geq 10 Punkte)“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)

Quelle: (51)

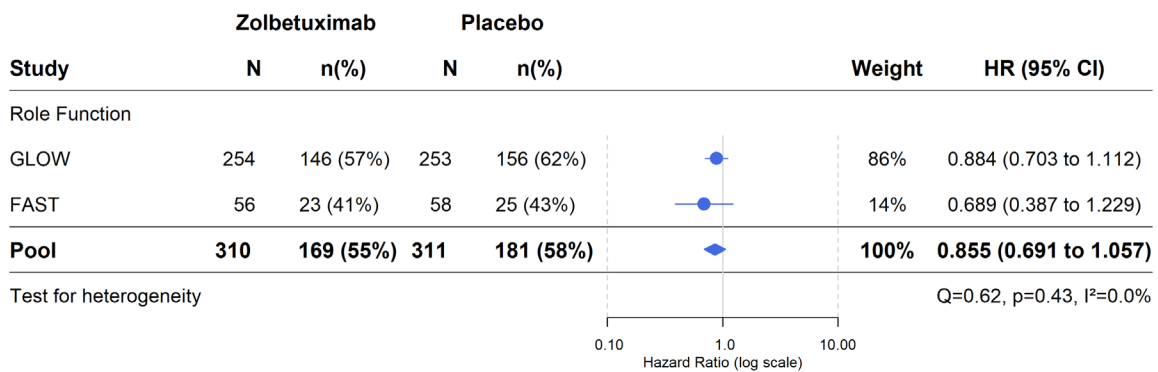


Abbildung 35: *Forest-Plot* der Metaanalyse zum Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion (Zeit bis zur ersten Verschlechterung \geq 10 Punkte)“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)

Quelle: (51)

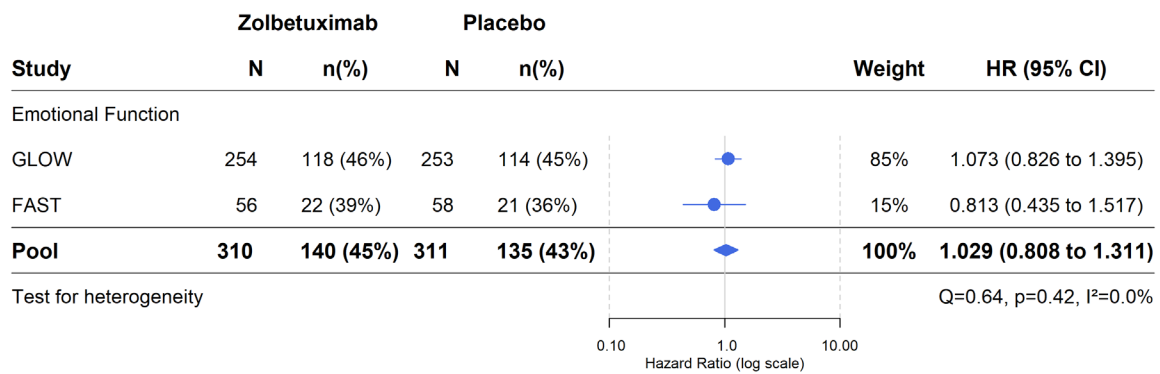


Abbildung 36: *Forest-Plot* der Metaanalyse zum Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion (Zeit bis zur ersten Verschlechterung \geq 10 Punkte)“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)

Quelle: (51)

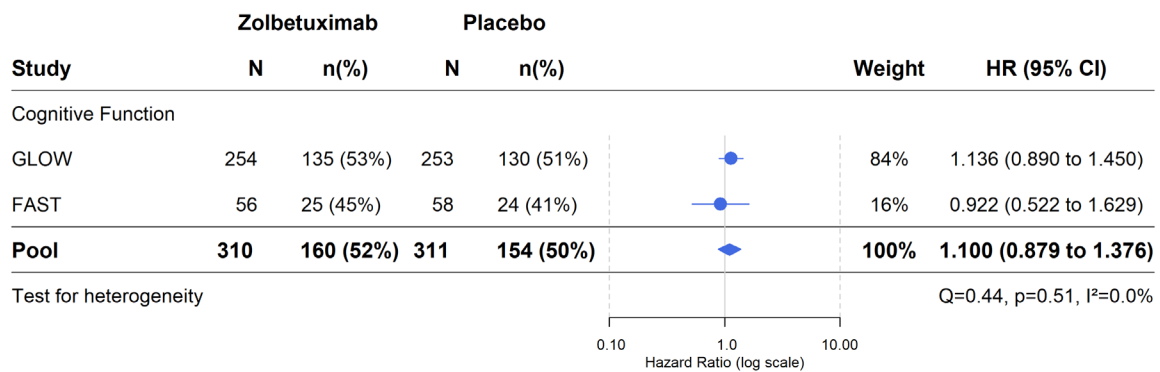


Abbildung 37: *Forest-Plot* der Metaanalyse zum Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion (Zeit bis zur ersten Verschlechterung \geq 10 Punkte)“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)

Quelle: (51)

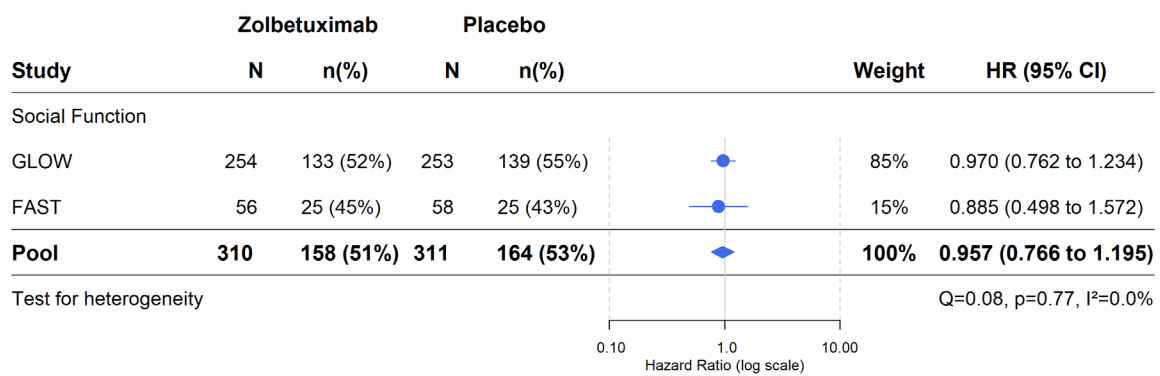


Abbildung 38: *Forest-Plot* der Metaanalyse zum Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion (Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)

Quelle: (51)

Studie GLOW

In der Studie GLOW zeigte sich zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts vom 12.01.2024 für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ weder beim globalen Gesundheitsstatus noch bei einer Funktionsskala ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Aus dem Verlauf über die Zeit (siehe Abbildung 39) wird ersichtlich, dass der globale Gesundheitsstatus erhalten bleibt.

KM-Kurven und weitere graphische Darstellungen des Verlaufs zum primären und finalen Datenschnitt sind im separaten Anhang 4-G1 dargestellt.

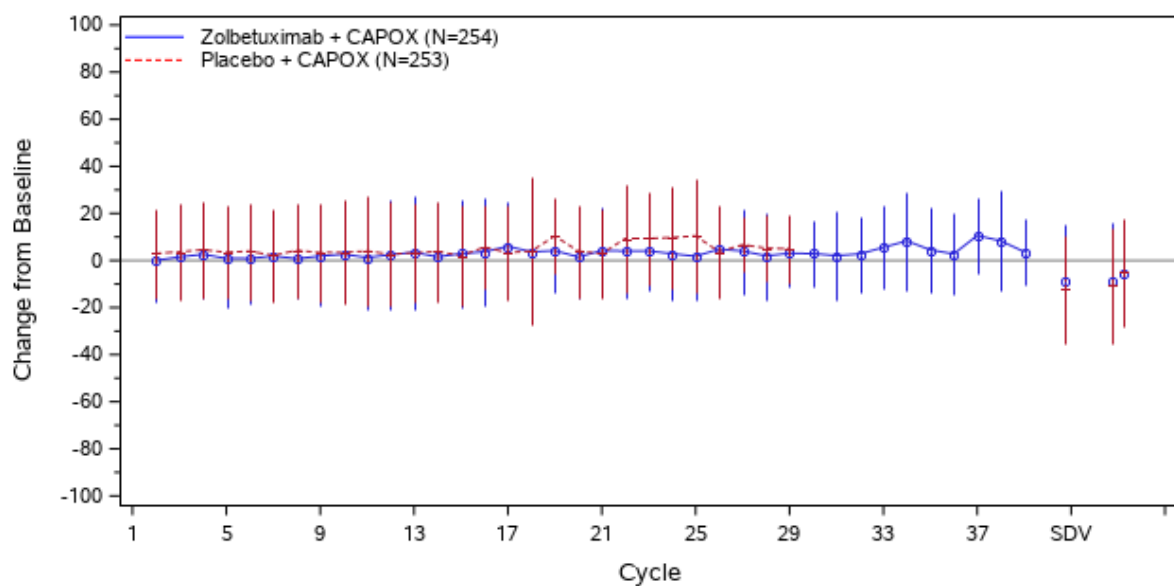


Abbildung 39: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW (ITT-Population)

Die Abnahme des Scores ist gleichbedeutend mit einer Verschlechterung der Lebensqualität.

Quelle: (52)

Studie FAST

In der Studie FAST zeigte sich zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts vom 31.01.2019 für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ für den globalen Gesundheitsstatus ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Zolbetuximab + EOX (HR: 0,400 (95 %-KI [0,215; 0,745]); $p = 0,0031$). Aus der graphischen Darstellung des Verlaufs (Abbildung 41) wird beobachtet, dass sich der globale Gesundheitsstatus über die Zeit verbessert. Für die Funktionsskalen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet.

Abbildung 40 und Abbildung 41 zeigen die KM-Kurven und die graphischen Darstellungen des Verlaufs für Endpunkte mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum finalen Datenschnitt. Weitere KM-Kurven und graphische Darstellungen des Verlaufs sind im separaten Anhang 4-G2 dargestellt.

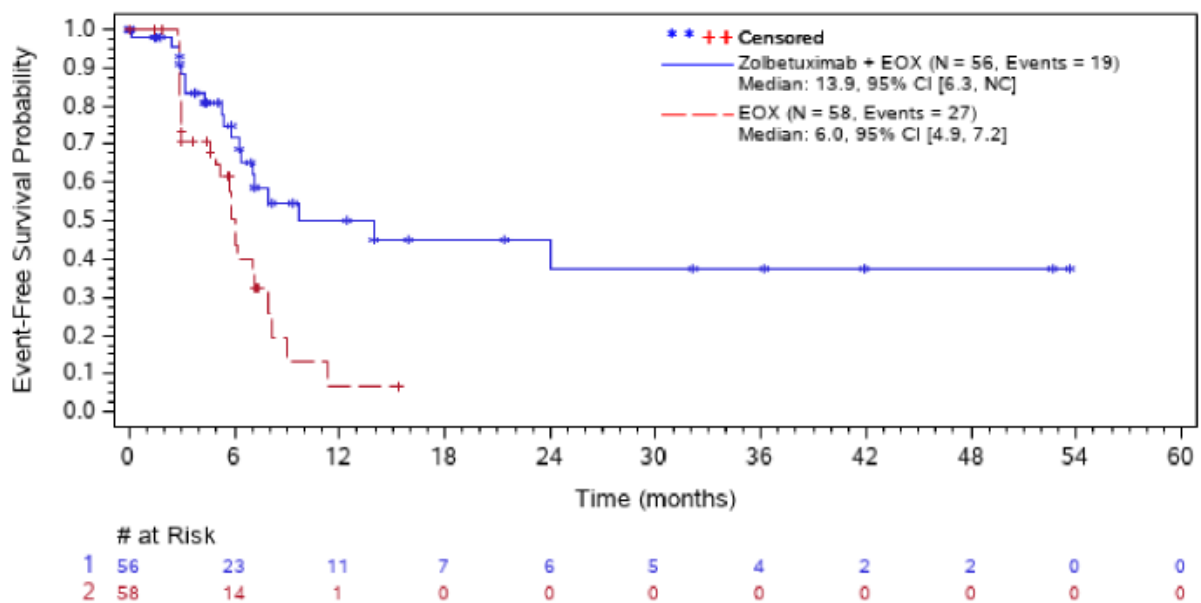


Abbildung 40: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus (Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (finaler Datenschnitt vom 31.01.2019) – Studie FAST (mITT-Population)

Quelle: (53)

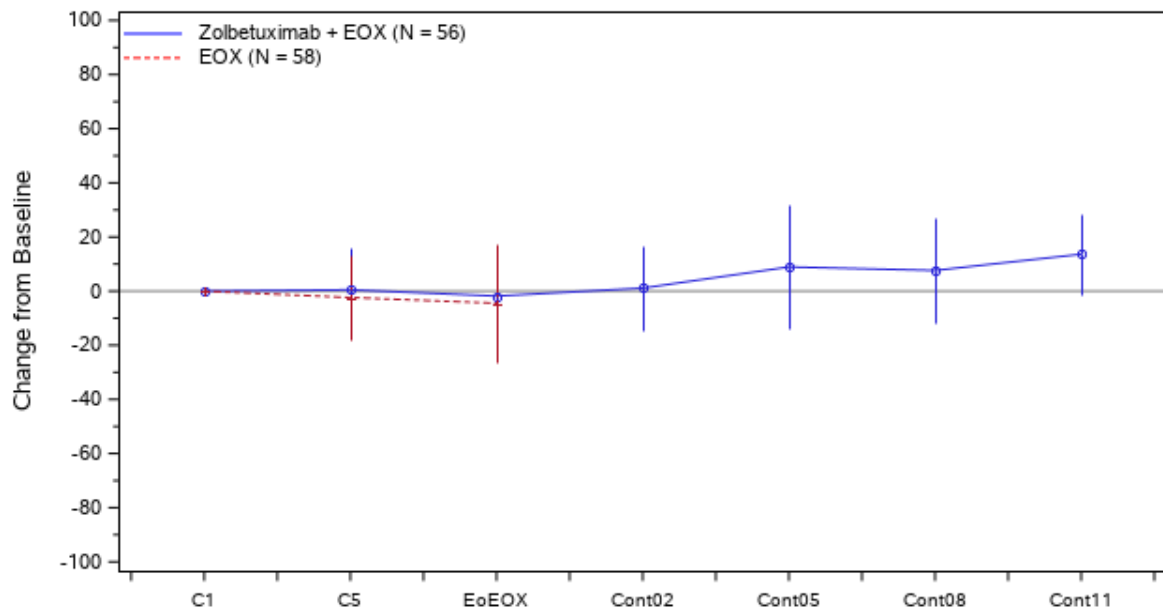


Abbildung 41: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus (finaler Datenschnitt vom 31.01.2019) – Studie FAST (mITT-Population)

Die Abnahme des Scores um mindestens die MID ist gleichbedeutend mit einer Verschlechterung der Lebensqualität. Ab dem Zeitpunkt zu welchem weniger als zehn Patienten zu beobachten sind erfolgt keine Darstellung mehr.

Quelle: (53)

Studie SPOTLIGHT (Ergänzende Darstellung)

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – (*Time-to-Event*-Analyse; Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte), ITT-Population

Studie SPOTLIGHT	Zolbetuximab + Chemotherapie		(Placebo +) Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie
	n/N (%)	Median ^a [95 %- KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Globaler Gesundheitsstatus^d	168/283 (59,4)	3,4 [2,3; 4,4]	151/282 (53,5)	5,2 [4,2; 6,6]	1,218 [0,975; 1,522] p = 0,0824
Körperliche Funktion^d	156/283 (55,1)	3,5 [2,6; 4,8]	148/282 (52,5)	6,4 [4,9; 8,1]	1,168 [0,930; 1,466] p = 0,1792
Rollenfunktion^d	171/283 (60,4)	2,3 [1,6; 3,0]	171/282 (60,6)	2,8 [2,1; 4,6]	1,072 [0,866; 1,382] p = 0,5177
Emotionale Funktion^d	125/283 (44,2)	7,4 [5,1; 13,1]	119/282 (42,2)	11,1 [8,5; 14,6]	1,145 [0,888; 1,476] p = 0,3015
Kognitive Funktion^d	161/283 (56,9)	4,3 [2,9; 5,2]	154/282 (54,6)	5,1 [3,7; 7,1]	1,124 [0,900; 1,404] p = 0,3055
Soziale Funktion^d	173/283 (61,1)	2,6 [2,1; 3,5]	148/282 (52,5)	4,6 [2,5; 6,2]	1,311 [1,050; 1,636] p = 0,0148

Quelle: (54)
 SPOTLIGHT: Zolbetuximab+mFOLFOX6 versus Placebo+mFOLFOX6. Finaler Datenschnitt: 08.09.2023
 a: Mediane basierend auf der Brookmeyer-Crowley Methode
 b: SPOTLIGHT: HR und 95% KI basierend auf stratifiziertem (Region [Asien vs. nicht-Asien], Anzahl der Organe mit Metastasen [0-2 vs. ≥ 3] und vorherige Gastrektomie [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell.
 c: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test.
 d: Zunahme des Scores um mindestens die MID ist gleichbedeutend mit einer Verschlechterung der Symptomatik.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mFOLFOX6: 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure; MID: *Minimal Important Difference*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse.

In der Studie SPOTLIGHT zeigte sich zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts vom 08.09.2023 für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ einzig für die Funktionsskala „Soziale Funktion“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Kontrollarms. Für alle weiteren Funktionsskalen bzw. den globalen Gesundheitsstatus wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet.

Aus dem Verlauf über die Zeit (siehe Abbildung 42) wird ersichtlich, dass der globale Gesundheitsstatus erhalten bleibt.

KM-Kurven und graphische Darstellungen des Verlaufs zum primären Datenschnitt sind im separaten Anhang 4-G4 dargestellt.

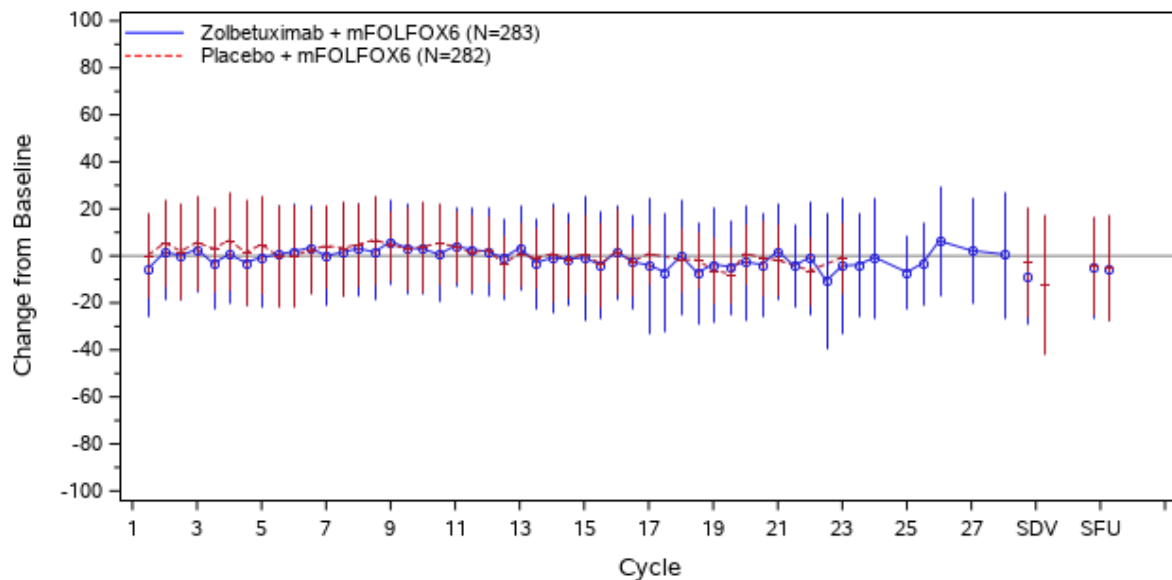


Abbildung 42: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus“ (finaler Datenschnitt vom 08.09.2023) – Studie SPOTLIGHT (ITT-Population)

Die Abnahme des Scores ist gleichbedeutend mit einer Verschlechterung der Lebensqualität.

Quelle: (52)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Ergebnisse der Metaanalyse werden zur besseren Übersichtlichkeit zusammen mit den Ergebnissen der Einzelstudien dargestellt. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.4 Endpunktkategorie „Sicherheit“ – RCT

4.3.1.3.1.4.1 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-60: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse (UE)“

Studie	Operationalisierung
GLOW	<p>Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis bei einem Patienten, das zeitlich mit der Anwendung eines Arzneimittels in Zusammenhang stand, unabhängig davon, ob es als arzneimittelbedingt angesehen wurde oder nicht. Ein UE konnte daher jedes ungünstige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich eines anormalen Laborbefunds), Symptom oder jede Krankheit (neu oder verschlimmert) sein, welches zeitlich mit der Anwendung eines Arzneimittels assoziiert war.</p> <p>Der Schweregrad aller UE (einschließlich abweichender klinischer Laborwerte) wurde vom Prüfarzt basierend auf der National Cancer Institute (NCI) <i>Common Terminology Criteria for Adverse Event</i> (CTCAE) Version 4.03 bewertet. Alle UE wurden anhand von <i>Preferred Term</i> (PT) und <i>System Organ Class</i> (SOC) unter Verwendung des <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA) Version 25.0 kodiert.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Behandlungsbedingte UE (TEAE) wurden ab dem Beginn der Einnahme der Studienmedikation und bis zu 30 Tage nach der Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation erfasst.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u></p> <p>Angaben zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ erfolgte die Auswertung anhand einer Ereigniszeitanalyse unter Verwendung einer stratifizierten Cox Proportional Hazard Regression und eines stratifizierten Log-Rank Tests auf Basis der SAF-Population. Für Details wird auf Abschnitt 4.2.5.2.3 verwiesen. Im Hauptteil des Moduls 4 werden nur KM-Kurven zu Endpunkten gezeigt, welche statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen aufweisen. Die übrigen KM-Kurven sind im separaten Anhang 4-G1 hinterlegt.</p> <p><i>UE nach SOC und PT</i></p> <p>Neben der Auswertung der Gesamtrate wurden die individuellen UE nach SOC und PT dargestellt, welche einen statistisch signifikanten Unterschied erreichten und bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm bzw. bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.</p> <p>Dargestellt wird der finale Datenschnitt vom 12.01.2024, welcher die Studienvisiten unter Behandlung sowie Sicherheitsnachbeobachtung, Nachbeobachtungsphase, Langzeit- und Überlebensnachbeobachtung umfasst. Der primäre Datenschnitt vom 07.10.2022 wird ergänzend im separaten Anhang 4-G1 dargestellt.</p>
FAST	<p>Die Sicherheit wurde in der Studie FAST analog der Studie GLOW operationalisiert, mit dem einzigen Unterschied, dass in der Studie FAST die MedDRA Version 15.0 verwendet wurde. Die Erhebungszeitpunkte waren ebenfalls identisch.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u></p> <p>Angaben zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Die Auswertung erfolgte analog zur Studie GLOW (hier auf Basis der mSAF-Population). Für Details wird auf Abschnitt 4.2.5.2.3 verwiesen.</p>

Studie	Operationalisierung
	Dargestellt wird der finale Datenschnitt vom 31.01.2019, welcher die Studienvisiten unter Behandlung sowie Sicherheitsnachbeobachtung, Nachbeobachtungsphase und Überlebensnachbeobachtung umfasst.
Metaanalyse	Die Ergebnisse der Studien GLOW und FAST wurden im Rahmen eines statistischen Modells mit festen Effekten metaanalytisch zusammengefasst. Die gepoolten Behandlungseffekte wurden unter Verwendung einer inversen Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte (log(HR)) und Varianzen berechnet. Ergebnisse werden tabellarisch sowie graphisch in Form von Forest Plots dargestellt.
SPOTLIGHT (ergänzende Darstellung)	Die Sicherheit wurde in der Studie SPOTLIGHT analog der Studie GLOW operationalisiert. Die Erhebungszeitpunkte waren ebenfalls identisch. <u>Patientenrelevanz</u> Angaben zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. <u>Auswertung</u> Die Auswertung erfolgte analog zur Studie GLOW. Für Details wird auf Abschnitt 4.2.5.2.3 verwiesen. Dargestellt wird der finale Datenschnitt vom 08.09.2023, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich Sicherheitsnachbeobachtung, Nachbeobachtungsphase, Langzeit- und Überlebensnachbeobachtung beinhaltet. Der primäre Datenschnitt vom 09.09.2022 wird ergänzend im separaten Anhang 4-G4 dargestellt.
Quelle: (26, 27, 60)	
Abkürzungen: CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; mSAF: <i>modified SAF</i> ; NCI: <i>National Cancer Institute</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> ; SAF: <i>Safety-Analysis-Set</i> ; TEAE: <i>Behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis</i> ; UE: <i>Unerwünschtes Ereignis</i> .	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (UE)“ aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GLOW	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
FAST	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Ergänzend dargestellte Studien						
SPOTLIGHT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studien GLOW, FAST und SPOTLIGHT (ergänzend dargestellt) wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. GLOW und SPOTLIGHT wurden doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Die Studie FAST hatte ein offenes Design, durch das sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation hatten. Die fehlende Verblindung in der Studie FAST hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial, da die Kenntnis der Studienmedikation die Klassifizierung der UE nicht beeinflusst.

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde in der SAF bzw. mSAF-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde jeweils adäquat umgesetzt.

Aus den Studienberichten und den Publikationen ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (UE)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse Gesamt“ aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event-Analyse*), SAF-Population

Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie		(Placebo +) Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie
	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Metaanalyse	306/309 (99,0)	n. b. ^d	301/306 (98,4)	n. b. ^d	2,063 [1,739; 2,448] p < 0,0001
GLOW	251/254 (98,8)	0,0 [n. b.; n. b.]	244/249 (98,0)	0,1 [0,1; 0,2]	2,242 [1,856; 2,709] p < 0,0001
FAST	55/55 (100,0)	0,0 [n. b.; n. b.]	57/57 (100,0)	0,0 [0,0; 0,1]	1,420 [0,951; 2,120] p = 0,1226

Quelle: (51-53)

GLOW: Zolbetuximab + CAPOX versus Placebo + CAPOX. Finaler Datenschnitt: 12.01.2024

FAST: Zolbetuximab + EOX versus EOX. Finaler Datenschnitt: 31.01.2019

Ergebnisse der Metaanalyse basierend auf inverser Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte und Varianzen.

a: Mediane basierend auf der Brookmeyer-Crowley Methode

b: GLOW: HR und 95% KI basierend auf stratifiziertem (Region [Asien vs. nicht-Asien], Anzahl der Organe mit Metastasen [0-2 vs. ≥ 3] und vorherige Gastrektomie [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell.
FAST: HR und 95% KI basierend auf stratifiziertem (Messbarkeit der Erkrankung gemäß RECIST v1.1 zu *Baseline* [messbar vs. nicht messbar]) Cox-Regressionsmodell.

c: Der p-Wert der Einzelstudien basiert auf einem stratifizierten log-rank Test.

d: Median aufgrund aggregierter Metaanalyse für diesen Endpunkt nicht berechnet

Abkürzungen: CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; EOX: Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; RECIST: *Response Criteria in Solid Tumors*.

Im Rahmen der Metaanalyse unter Einbeziehung der Studien GLOW und FAST ergab sich für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (Gesamt)“ ein statistisch signifikanter Vorteil für den Kontrollarm (HR: 2,063 (95 %-KI [1,739; 2,448]), p < 0,0001).

Auf Einzelstudienoberfläche ergab sich eine gleichgerichtete Effektrichtung in beiden Studien, ein statistisch signifikanter Unterschied lag jedoch nur in GLOW vor. Der Test auf Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien war signifikant ($I^2 = 75,5\%$; p = 0,0434) (siehe Abbildung 43).

Bei differenzierter Betrachtung und Beurteilung der UE auf Basis der SOC und PT konnten zwischen den Behandlungsarmen bei vier SOC und zehn PT statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil und auch zum Nachteil der zusätzlichen Therapie mit Zolbetuximab beobachtet werden.

Da die Gesamtrate an Unerwünschten Ereignissen eine Vielzahl an Laborparametern bzw. nicht unmittelbar patientenrelevante Ereignisse umfasst, erfolgt die Darstellung lediglich ergänzend.

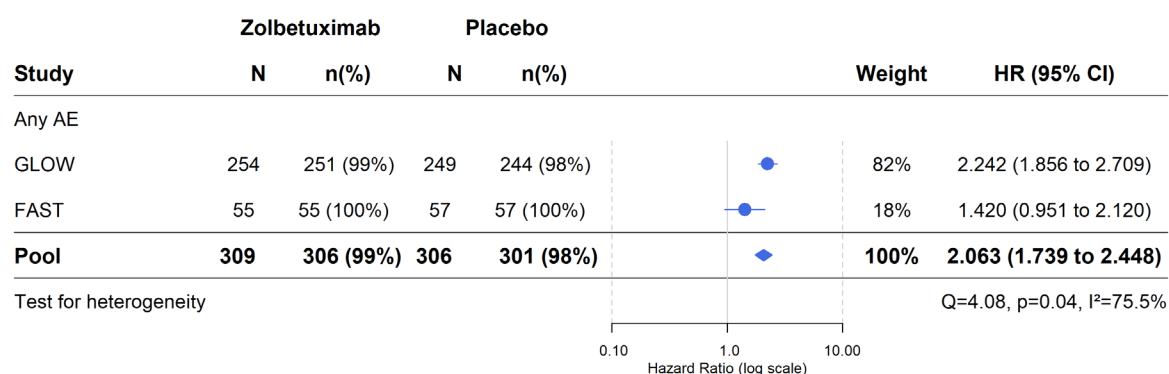


Abbildung 43: *Forest-Plot* der Metaanalyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (Gesamt)“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)

Quelle: (51)

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event-Analyse*), (m)SAF-Population

Endpunkt	Zolbetuximab + Chemo	(Placebo +) Chemo	Zolbetuximab + Chemo vs. (Placebo +) Chemo
	n/N (%)	n/N (%)	HR [95 %-KI] p-Wert
UE Gesamt			
Metaanalyse	306/309 (99,0)	301/306 (98,4)	2,063[1,739; 2,448] p < 0,0001
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Neutropenie (PT)</i>			
Metaanalyse	76/309 (24,6)	54/306 (17,6)	1,493 [1,052; 2,118] p = 0,0249
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)</i>			
Metaanalyse	286/309 (92,6)	250/306 (81,7)	2,170 [1,817; 2,592] p < 0,0001
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) – Aszites (PT)</i>			
Metaanalyse	11/309 (3,6)	21/306 (6,9)	0,344 [0,159; 0,745] p = 0,0069

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Zolbetuximab + Chemo	(Placebo +) Chemo	Zolbetuximab + Chemo vs. (Placebo +) Chemo
	n/N (%)	n/N (%)	HR [95 %-KI] p-Wert
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) – Übelkeit (PT)</i>			
Metaanalyse	221/309 (71,5)	169/306 (55,2)	1,799 [1,468; 2,206] p < 0,0001
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) – Hypersalivation (PT)</i>			
Metaanalyse	12/309 (3,9)	3/306 (1,0)	4,186 [1,177; 14,890] p = 0,0270
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) – Erbrechen (PT)</i>			
Metaanalyse	210/309 (68,0)	113/306 (36,9)	2,853 [2,259; 3,604] p < 0,0001
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) – Peripheres Ödem (PT)</i>			
Metaanalyse	34/309 (11,0)	12/306 (3,9)	2,698 [1,364; 5,334] p = 0,0043
<i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)</i>			
Metaanalyse	35/309 (11,3)	16/306 (5,2)	1,963 [1,075; 3,584] p = 0,0281
<i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) – Infusionsbedingte Reaktionen (PT)</i>			
Metaanalyse	12/309 (3,9)	2/306 (0,7)	5,357 [1,186; 24,198] p = 0,0291
<i>Untersuchungen (SOC) – Gewicht erniedrigt (PT)</i>			
Metaanalyse	71/309 (23,0)	41/306 (13,4)	1,680 [1,133; 2,492] p = 0,0099
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) – Hypoalbuminämie (PT)</i>			
Metaanalyse	61/309 (19,7)	40/306 (13,1)	1,626 [1,084; 2,439] p = 0,0187
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)</i>			
Metaanalyse	43/309 (13,9)	63/306 (20,6)	0,560 [0,375; 0,837] p = 0,0047
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC) – Rückenschmerzen (PT)</i>			
Metaanalyse	11/309 (3,6)	24/306 (7,8)	0,375 [0,178; 0,792] p = 0,0101
<i>Gefäßerkrankungen (SOC)</i>			
Metaanalyse	62/309 (20,1)	35/306 (11,4)	1,861 [1,221; 2,834] p = 0,0038
Quelle: (51)			
Ergebnisse der Metaanalyse basierend auf inverser Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte und Varianzen. Studienspezifische HR basierend auf stratifizierten Cox-Regressionsmodellen. Stratifizierungsfaktoren: GLOW: Region, Anzahl der Organe mit Metastasen, vorherige Gastrektomie. FAST: Messbarkeit der Erkrankung gemäß RECIST.			
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; PT: Preferred Term; RECIST: Response Criteria in Solid Tumors; SAF: Safety-Analysis-Set; SOC: System Organ Class.			

Studie GLOW

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event-Analyse*), SAF-Population

Endpunkt Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie		(Placebo +) Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie
	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
UE Gesamt					
GLOW	251/254 (98,8)	0,0 [n. b.; n. b.]	244/249 (98,0)	0,1 [0,1; 0,2]	2,242 [1,856; 2,709] p < 0,0001
Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT					
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC)</i>					
GLOW	234/254 (92,1)	0,0 [n. b.; n. b.]	199/249 (79,9)	0,5 [0,2; 0,8]	2,311 [1,896; 2,816] p < 0,0001
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) - Aszites (PT)</i>					
GLOW	9/254 (3,5)	n. e. [n. b.; n. b.]	17/249 (6,8)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,421 [0,181; 0,979] p = 0,0385
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) – Übelkeit (PT)</i>					
GLOW	175/254 (68,9)	0,1 [0,1; 0,4]	125/249 (50,2)	5,5 [2,0; n. b.]	1,961 [1,554; 2,477] p < 0,0001
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) – Erbrechen (PT)</i>					
GLOW	168/254 (66,1)	0,1 [0,0; 0,7]	79/249 (31,7)	n. e. [17,3; n. b.]	3,305 [2,521; 4,331] p < 0,0001
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) – Peripheres Ödem (PT)</i>					
GLOW	26/254 (10,2)	n. e. [n. b.; n. b.]	6/249 (2,4)	n. e. [n. b.; n. b.]	4,489 [1,843; 10,934] p = 0,0003
<i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)</i>					
GLOW	31/254 (12,2)	n. e. [29,4; n. b.]	15/249 (6,0)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,895 [1,015; 3,539] p = 0,0426
<i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) – Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT)</i>					
GLOW	11/254 (4,3)	n. e. [n. b.; n. b.]	2/249 (0,8)	n. e. [n. b.; n. b.]	5,357 [1,186; 24,200] p = 0,0146
<i>Untersuchungen (SOC) – Gewicht erniedrigt (PT)</i>					
GLOW	51/254 (20,1)	n. e. [n. b.; n. b.]	25/249 (10,0)	n. e. [n. b.; n. b.]	2,072 [1,279; 3,357] p = 0,0025
<i>Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC) – Verminderter Appetit (PT)</i>					
GLOW	105/254 (41,3)	n. e. [5,9; n. b.]	86/249 (34,5)	16,5 [13,8; n. b.]	1,352 [1,013; 1,804] p = 0,0407
<i>Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC) – Hypoalbuminämie (PT)</i>					
GLOW	57/254 (22,4)	n. e. [n. b.; n. b.]	35/249 (14,1)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,767 [1,158; 2,696] p = 0,0076

Endpunkt Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie		(Placebo +) Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie
	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)</i>					
GLOW	37/254 (14,6)	n. e. [28,5; n. b.]	52/249 (20,9)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,591 [0,383; 0,909] p = 0,0156
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC) – Rückenschmerzen (PT)</i>					
GLOW	10/254 (3,9)	n. e. [n. b.; n. b.]	20/249 (8,0)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,418 [0,190; 0,919] p = 0,0252
<i>Gefäßkrankungen (SOC)</i>					
GLOW	53/254 (20,9)	n. e. [n. b.; n. b.]	30/249 (12,0)	27,9 [20,8; n. b.]	1,887 [1,198; 2,972] p = 0,0056
Quelle: (52) GLOW: Zolbetuximab + CAPOX versus Placebo + CAPOX. Finaler Datenschnitt: 12.01.2024 a: Mediane basierend auf der Brookmeyer-Crowley Methode b: HR und 95% KI basierend auf stratifiziertem (Region [Asien vs. nicht-Asien], Anzahl der Organe mit Metastasen [0-2 vs. ≥ 3] und vorherige Gastrektomie [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell. c: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test Abkürzungen: CAPOX: CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. b.: Nicht berechenbar; n. e.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i> ; SAF: <i>Safety-Analysis-Set</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> ; UE: Unerwünschtes Ereignis.					

In der Studie GLOW trat bis zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts vom 12.01.2024 bei nahezu allen eingeschlossenen Patienten mindestens ein UE auf, der Anteil der Patienten mit UE war in beiden Studienarmen vergleichbar (98,8 % der Patienten im Zolbetuximab-Arm [251/254] vs. 98,0 % im Kontrollarm [244/249]). Die Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses war zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant unterschiedlich zugunsten des Kontrollarms (HR: 2,242 (95 %-KI [1,856; 2,709]); p < 0,0001).

Bei differenzierter Betrachtung und Beurteilung der UE auf Basis der SOC und PT konnten zwischen den Behandlungsarmen bei vier SOC und neun PT statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil und auch zum Nachteil von Zolbetuximab + CAPOX beobachtet werden.

Da die generellen unerwünschten Ereignisse eine Vielzahl an Laborparametern sowie nicht patientenrelevante Ereignisse umfassen, erfolgt die Darstellung lediglich ergänzend.

Abbildung 44 zeigt die KM-Kurve zum Endpunkt „unerwünschte Ereignisse (Gesamt)“ zum finalen Datenschnitt vom 12.01.2024. KM-Kurven zum primären Datenschnitt und zu den UE nach SOC und PT sind im separaten Anhang 4-G1 dargestellt.

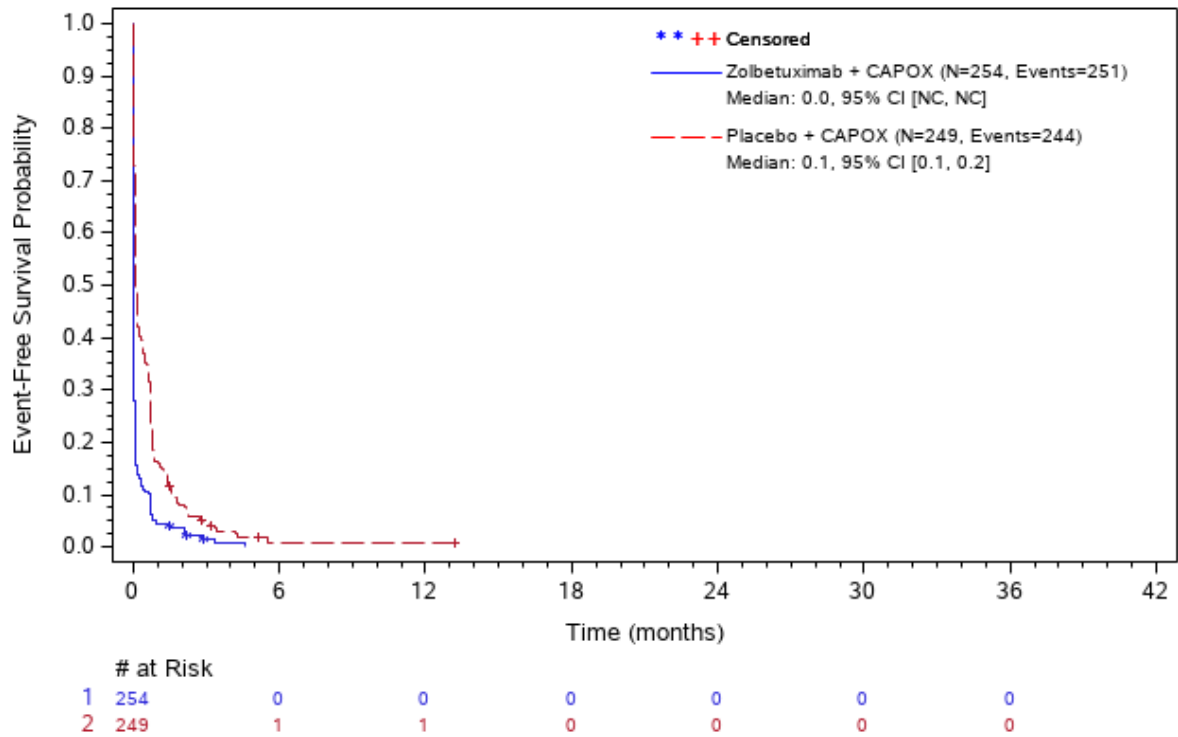


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (Gesamt)“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW (SAF-Population)

Quelle: (52)

Studie FAST

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event-Analyse*), mSAF-Population

Endpunkt Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie		(Placebo +) Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie
	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
UE Gesamt					
FAST	55/55 (100,0)	0,0 [n. b.; n. b.]	57/57 (100,0)	0,0 [0,0; 0,1]	1,420 [0,951; 2,120] p = 0,1226
Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT					
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC)</i>					
FAST	52/55 (94,5)	0,0 [n. b.; n. b.]	51/57 (89,5)	0,1 [0,0; 0,1]	1,674 [1,120; 2,502] p = 0,0379
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) – Erbrechen (PT)</i>					
FAST	42/55 (76,4)	0,0 [0,0; 0,7]	34/57 (59,6)	1,7 [0,7; 8,1]	1,861 [1,173; 2,952] p = 0,0169
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) – Diarrhö (PT)</i>					
FAST	9/55 (16,4)	n. e. [n. b.; n. b.]	20/57 (35,1)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,387 [0,176; 0,850] p = 0,0145
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) – Oberbauchschmerzen (PT)</i>					
FAST	5/55 (9,1)	n. e. [n. b.; n. b.]	12/57 (21,1)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,307 [0,099; 0,957] p = 0,0307
Quelle: (53)					
FAST: Zolbetuximab + EOX versus EOX. Finaler Datenschnitt: 31.01.2019					
a: Mediane basierend auf der Brookmeyer-Crowley Methode					
b: HR und 95% KI basierend auf stratifiziertem (Messbarkeit der Erkrankung gemäß RECIST v1.1 zu <i>Baseline</i> [messbar vs. nicht messbar]) Cox-Regressionsmodell.					
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test.					
Abkürzungen: EOX: Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. b.: Nicht berechenbar, n. e.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i> ; RECIST: <i>Response Criteria in Solid Tumors</i> ; SAF: <i>Safety-Analysis-Set</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> ; UE: Unerwünschtes Ereignis.					

In der Studie FAST trat bis zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts vom 31.01.2019 bei allen eingeschlossenen Patienten mindestens ein UE jeglichen Grades auf, es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses.

Bei differenzierter Betrachtung und Beurteilung der UE auf Basis der SOC und PT konnten zwischen den Behandlungsarmen bei einem SOC und drei PT statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil als auch zum Nachteil von Zolbetuximab + EOX beobachtet werden.

Da die generellen unerwünschten Ereignisse eine Vielzahl an Laborparametern sowie nicht patientenrelevante Ereignisse umfassen, erfolgt die Darstellung lediglich ergänzend.

KM-Kurven zum finalen Datenschnitt sowie zu den UE nach SOC und PT sind im separaten Anhang 4-G2 dargestellt.

Studie SPOTLIGHT (ergänzende Darstellung)

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event-Analyse*), SAF-Population

Endpunkt Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie		(Placebo +) Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR ^a [95 %-KI] p-Wert ^b
UE Gesamt					
SPOTLIGHT	278/279 (99,6)	0,0 [n. b.; n. b.]	277/278 (99,6)	0,1 [0,1; 0,1]	1,650 [1,385; 1,967] p < 0,0001
Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT					
<i>Herzkrankungen (SOC) – Tachykardie (PT)</i>					
SPOTLIGHT	10/279 (3,6)	n. e. [n. b.; n. b.]	2/278 (0,7)	n. e. [n. b.; n. b.]	4,836 [1,056; 22,146] p = 0,0249
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC)</i>					
SPOTLIGHT	264/279 (94,6)	0,0 [n. b.; n. b.]	252/278 (90,6)	0,3 [0,2; 0,4]	1,853 [1,547; 2,220] p < 0,0001
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) – Übelkeit (PT)</i>					
SPOTLIGHT	230/279 (82,4)	0,0 [0,0; 0,1]	171/278 (61,5)	2,0 [0,9; 3,0]	2,149 [1,755; 2,630] p < 0,0001
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) – Erbrechen (PT)</i>					
SPOTLIGHT	188/279 (67,4)	0,7 [0,3; 1,4]	101/278 (36,3)	n. e. [16,6; n. b.]	2,887 [2,257; 3,693] p < 0,0001
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) – Hypersalivation (PT)</i>					
SPOTLIGHT	12/279 (4,3)	n. e. [n. b.; n. b.]	2/278 (0,7)	n. e. [n. b.; n. b.]	6,303 [1,410; 28,170] p = 0,0057
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) – Peripheres Ödem (PT)</i>					
SPOTLIGHT	52/279 (18,6)	n. e. [34,5; n. b.]	27/278 (9,7)	n. e. [n. b.; n. b.]	2,137 [1,339; 3,408] p = 0,0011
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) – Unwohlsein (PT)</i>					
SPOTLIGHT	21/279 (7,5)	n. e. [n. b.; n. b.]	9/278 (3,2)	n. e. [n. b.; n. b.]	2,469 [1,130; 5,397] p = 0,0191
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – Orale Candidose (PT)</i>					
SPOTLIGHT	5/279 (1,8)	n. e. [n. b.; n. b.]	14/278 (5,0)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,361 [0,130; 1,003] p = 0,0414
<i>Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC)</i>					
SPOTLIGHT	195/279 (69,9)	1,8 [1,1; 2,2]	163/278 (58,6)	3,6 [2,9; 5,6]	1,436 [1,162; 1,773] p = 0,0008
<i>Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC) – Verminderter Appetit (PT)</i>					
SPOTLIGHT	136/279 (48,7)	8,5 [4,0; 21,2]	97/278 (34,9)	n. e. [16,9; n. b.]	1,615 [1,242; 2,100] p = 0,0003

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie		(Placebo +) Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR ^a [95 %-KI] p-Wert ^b
<i>Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC) – Hypoalbuminämie (PT)</i>					
SPOTLIGHT	46/279 (16,5)	n. e. [n. b.; n. b.]	18/278 (6,5)	n. e. [n. b.; n. b.]	2,768 [1,604; 4,779] p = 0,0001
<i>Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC) – Hypokalzämie (PT)</i>					
SPOTLIGHT	31/279 (11,1)	n. e. [n. b.; n. b.]	9/278 (3,2)	n. e. [n. b.; n. b.]	3,531 [1,676; 7,439] p = 0,0004
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) – Dysurie (PT)</i>					
SPOTLIGHT	5/279 (1,8)	n. e. [n. b.; n. b.]	12/278 (4,3)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,360 [0,125; 1,034] p = 0,0481
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) – Schmerzen im Oropharynx</i>					
SPOTLIGHT	3/279 (1,1)	n. e. [n. b.; n. b.]	14/278 (5,0)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,212 [0,061; 0,739] p = 0,0072
<i>Untersuchungen (SOC) – Bilirubin im Blut erhöht (PT)</i>					
SPOTLIGHT	7/279 (2,5)	n. e. [n. b.; n. b.]	15/278 (5,4)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,405 [0,162; 1,010] p = 0,0457
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC) – Flankenschmerz (PT)</i>					
SPOTLIGHT	2/279 (0,7)	n. e. [n. b.; n. b.]	9/278 (3,2)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,207 [0,044; 0,960] p = 0,0263
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC) - Muskuläre Schwäche (PT)</i>					
SPOTLIGHT	9/279 (3,2)	n. e. [n. b.; n. b.]	2/278 (0,7)	n. e. [n. b.; n. b.]	4,328 [0,929; 20,155] p = 0,0420
Quelle: (54) SPOTLIGHT: Zolbetuximab+mFOLFOX6 versus Placebo+mFOLFOX6. Finaler Datenschnitt: 08.09.2023 a: Mediane basierend auf der Brookmeyer-Crowley Methode b: HR und 95% KI basierend auf stratifiziertem (Region [Asien vs. nicht-Asien], Anzahl der Organe mit Metastasen [0-2 vs. ≥ 3] und vorherige Gastrektomie [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell. c: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test. Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; mFOLFOX6: 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. b.: Nicht berechenbar; n. e.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i> ; SAF: <i>Safety-Analysis-Set</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> ; UE: Unerwünschtes Ereignis.					

In der Studie SPOTLIGHT trat bis zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts vom 08.09.2023 bei nahezu allen eingeschlossenen Patienten mindestens ein UE auf, der Anteil der Patienten mit UE war in beiden Studienarmen identisch (99,6 % der Patienten sowohl im Zolbetuximab-Arm [278/279] als auch im Kontrollarm [277/278]). Die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE war zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant unterschiedlich zugunsten des Kontrollarms (HR: 1,650 (95 %-KI [1,385; 1,967])); p < 0,0001).

Bei differenzierter Betrachtung und Beurteilung der UE auf Basis der SOC und PT konnten zwischen den Behandlungsarmen bei zwei SOC und 15 PT statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil und auch zum Nachteil von Zolbetuximab + mFOLFOX6 beobachtet werden.

Da die generellen unerwünschten Ereignisse eine Vielzahl an Laborparametern sowie nicht patientenrelevante Ereignisse umfassen, erfolgt die Darstellung lediglich ergänzend.

Zugehörige KM-Kurven, die KM-Kurven zum primären Datenschnitt und zu den UE nach SOC und PT sind im separaten Anhang 4-G4 dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Ergebnisse der Metaanalyse werden zur besseren Übersichtlichkeit zusammen mit den Ergebnissen der Einzelstudien dargestellt. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.4.2 Endpunkt „Schwere UE“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-67: Operationalisierung des Endpunkts „Schwere UE“

Studie	Operationalisierung
GLOW	<p>UE wurden, wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 beschrieben, definiert.</p> <p>Der Schweregrad aller UE (einschließlich abweichender klinischer Laborwerte) wurde vom Prüfarzt basierend auf der <i>National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE) Version 4.03</i> bewertet. Für Bedingungen, die nicht innerhalb des CTCAE spezifiziert waren, wurden die folgenden Kriterien für schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grad 3 (schwer oder medizinisch bedeutend): nicht unmittelbar lebensbedrohlich, Hospitalisierung bzw. Verlängerung der Hospitalisierung angezeigt; • Grad 4 (lebensbedrohlich): lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention erforderlich • Grad 5 (Tod): Tod aufgrund eines unerwünschten Ereignisses <p><u>Erhebung</u></p> <p>TEAE wurden zu jeder Visite unter der Behandlung sowie 30 Tage nach der Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u></p> <p>Angaben zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ erfolgte die Auswertung anhand einer Ereigniszeitanalyse unter Verwendung einer stratifizierten Cox Proportional Hazard Regression und eines stratifizierten Log-Rank Tests auf Basis der SAF-Population. Für Details wird auf Abschnitt 4.2.5.2.3 verwiesen. Im Hauptteil des Moduls 4 werden nur KM-Kurven zu Endpunkten gezeigt, welche statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen aufweisen. Die übrigen KM-Kurven sind im separaten Anhang 4-G1 hinterlegt.</p> <p><i>UE Grad ≥ 3 nach SOC und PT</i></p> <p>Neben der Auswertung der Gesamtrate wurden die individuellen UE Grad ≥ 3 nach SOC und PT dargestellt, welche einen statistisch signifikanten Unterschied erreichten und die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm bzw. bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.</p> <p>Dargestellt wird der finale Datenschnitt vom 12.01.2024, welcher die Studienvisiten unter Behandlung sowie Sicherheitsnachbeobachtung, Nachbeobachtungsphase, Langzeit- und Überlebensnachbeobachtung umfasst. Der primäre Datenschnitt vom 07.10.2022 wird ergänzend im separaten Anhang 4-G1 dargestellt.</p>
FAST	<p>Die Sicherheit wurde in der Studie FAST analog der Studie GLOW operationalisiert, mit dem einzigen Unterschied, dass in der Studie FAST die MedDRA Version 15.0 verwendet wurde. Die Erhebungszeitpunkte waren ebenfalls identisch.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u></p> <p>Angaben zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><u>Auswertung</u></p> <p>Die Auswertung erfolgte analog zur Studie GLOW (hier auf Basis der mSAF-Population). Für Details wird auf Abschnitt 4.2.5.2.3 verwiesen.</p> <p>Dargestellt wird der finale Datenschnitt vom 31.01.2019, welcher die Studienvisiten unter Behandlung sowie Sicherheitsnachbeobachtung, Nachbeobachtungsphase und Überlebensnachbeobachtung umfasst.</p>
Metaanalyse	Die Ergebnisse der Studien GLOW und FAST wurden im Rahmen eines statistischen Modells mit festen Effekten metaanalytisch zusammengefasst. Die gepoolten Behandlungseffekte wurden unter Verwendung einer inversen Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte (log(HR)) und Varianzen berechnet. Ergebnisse werden tabellarisch sowie graphisch in Form von Forest Plots dargestellt.
SPOTLIGHT (ergänzende Darstellung)	<p>Die Sicherheit wurde in der Studie SPOTLIGHT analog der Studie GLOW operationalisiert. Die Erhebungszeitpunkte waren ebenfalls identisch.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u></p> <p>Angaben zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Die Auswertung erfolgte analog zur Studie GLOW. Für Details wird auf Abschnitt 4.2.5.2.3 verwiesen.</p> <p>Dargestellt wird der finale Datenschnitt vom 08.09.2023, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich Sicherheitsnachbeobachtung, Nachbeobachtungsphase, Langzeit- und Überlebensnachbeobachtung beinhaltet. Der primäre Datenschnitt vom 09.09.2022 wird ergänzend im separaten Anhang 4-G4 dargestellt.</p>
<p>Quelle: (26, 27, 60)</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; NCI: <i>National Cancer Institute</i>; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; mSAF: <i>modified SAF</i>; PT: <i>Preferred Term</i>; SOC: <i>System Organ Class</i>; SAF: <i>Safety-Analysis-Set</i>; TEAE: <i>Behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis</i>; UE: <i>Unerwünschtes Ereignis</i>.</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schwere UE“ in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GLOW	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
FAST	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Ergänzend dargestellte Studien						
SPOTLIGHT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studien GLOW, FAST und SPOTLIGHT (ergänzend dargestellt) wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. GLOW und SPOTLIGHT wurden doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Die Klassifizierung der UE nach Schweregrad erfolgt zudem anhand von klar definierten Kriterien.

Die Studie FAST hatte ein offenes Design, durch das sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation hatten. Die fehlende Verblindung in der Studie FAST hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial, da die Kenntnis der Studienmedikation die Klassifizierung der UE nicht beeinflusst.

Der Endpunkt „Schwere UE“ wurde in der SAF bzw. mSAF-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde jeweils adäquat umgesetzt.

Aus den Studienberichten und den Publikationen ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schwere UE“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere UE“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere UE“ aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Time-to-Event-Analyse), (m)SAF-Population

Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie		(Placebo +) Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie
	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Metaanalyse	227/309 (73,5)	n. b. ^d	209/306 (68,3)	n. b. ^d	1,221 [1,009; 1,478] p = 0,0404
GLOW	186/254 (73,2)	2,6 [1,8; 3,3]	175/249 (70,3)	3,6 [3,0; 4,4]	1,229 [0,997; 1,515] p = 0,0575
FAST	41/55 (74,5)	2,9 [1,4; 4,8]	34/57 (59,6)	3,4 [2,0; 7,7]	1,182 [0,741; 1,884] p = 0,4835

Quelle: (51-53)

GLOW: Zolbetuximab + CAPOX versus Placebo + CAPOX. Finaler Datenschnitt: 12.01.2024

FAST: Zolbetuximab + EOX versus EOX. Finaler Datenschnitt: 31.01.2019

Ergebnisse der Metaanalyse basierend auf inverser Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte und Varianzen.

a: Mediane basierend auf der Brookmeyer-Crowley Methode

b: GLOW: HR und 95% KI basierend auf stratifiziertem (Region [Asien vs. nicht-Asien], Anzahl der Organe mit Metastasen [0-2 vs. ≥ 3] und vorherige Gastrektomie [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell.
FAST: HR und 95% KI basierend auf stratifiziertem (Messbarkeit der Erkrankung gemäß RECIST v1.1 zu Baseline [messbar vs. nicht messbar]) Cox-Regressionsmodell.

c: Der p-Wert der Einzelstudien basiert auf einem stratifizierten log-rank Test.

d: Median aufgrund aggregierter Metaanalyse für diesen Endpunkt nicht berechnet

Abkürzungen: CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; EOX: Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse;

Im Rahmen der Metaanalyse unter Einbeziehung der Studien GLOW und FAST ergab sich für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3)“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Kontrollarms (HR: 1,221 (95 %-KI [1,009; 1,478]), p = 0,0404).

Die Effektrichtung ist in beiden Studien gleichgerichtet, jedoch trat in keiner Studie ein statistisch signifikanter Unterschied auf. Der Test auf Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien war nicht signifikant ($I^2 = 0\%$; p = 0,8812) (siehe Abbildung 45).

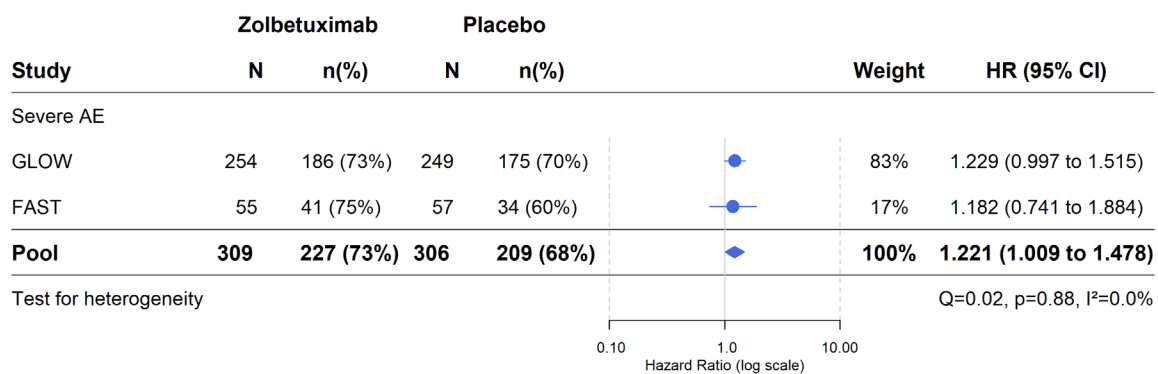


Abbildung 45: *Forest-Plot* der Metaanalyse zum Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)

Quelle: (51)

Bei differenzierter Betrachtung und Beurteilung der schweren UE auf Basis der SOC und PT zeigten sich für folgende PT statistisch signifikante Unterschiede zugunsten des Kontrollarms:

- „Neutropenie“: HR: 2,185 (95 %-KI [1,239; 3,854]); p = 0,0069
- „Übelkeit“: HR: 2,898 (95 %-KI [1,337; 6,279]); p = 0,0070
- „Erbrechen“: HR: 3,541 (95 %-KI [1,806; 6,945]); p = 0,0002
- „Verminderter Appetit“: HR: 4,606 (95 %-KI [1,548; 13,707]); p = 0,0061.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere UE nach SOC und PT“ aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event-Analyse*), (m)SAF-Population

Endpunkt	Zolbetuximab + Chemotherapie	(Placebo +) Chemotherapie	Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie
	n/N (%)	n/N (%)	HR [95 %-KI] p-Wert
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Neutropenie (PT)</i>			
Metaanalyse	37/309 (12,0)	18/306 (5,9)	2,185 [1,239; 3,854] p = 0,0069
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) – Übelkeit (PT)</i>			
Metaanalyse	26/309 (8,4)	9/306 (2,9)	2,898 [1,337; 6,279] p = 0,0070
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) – Erbrechen (PT)</i>			
Metaanalyse	37/309 (12,0)	11/306 (3,6)	3,541 [1,806; 6,945] p = 0,0002

Endpunkt	Zolbetuximab + Chemotherapie	(Placebo +) Chemotherapie	Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie
	n/N (%)	n/N (%)	HR [95 %-KI] p-Wert
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) – Verminderter Appetit (PT)</i>			
Metaanalyse	17/309 (5,5)	4/306 (1,3)	4,606 [1,548; 13,707] p = 0,0061
Quelle: (51) Ergebnisse der Metaanalyse basierend auf inverser Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte und Varianzen. Studienspezifische HR basierend auf stratifizierten Cox-Regressionsmodellen. Stratifizierungsfaktoren: GLOW: Region, Anzahl der Organe mit Metastasen, vorherige Gastrektomie. FAST: Messbarkeit der Erkrankung gemäß RECIST. Abkürzungen: CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; EOX: Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; PT: Preferred Term; RECIST: Response Criteria in Solid Tumors; SAF: Safety-Analysis-Set; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis.			

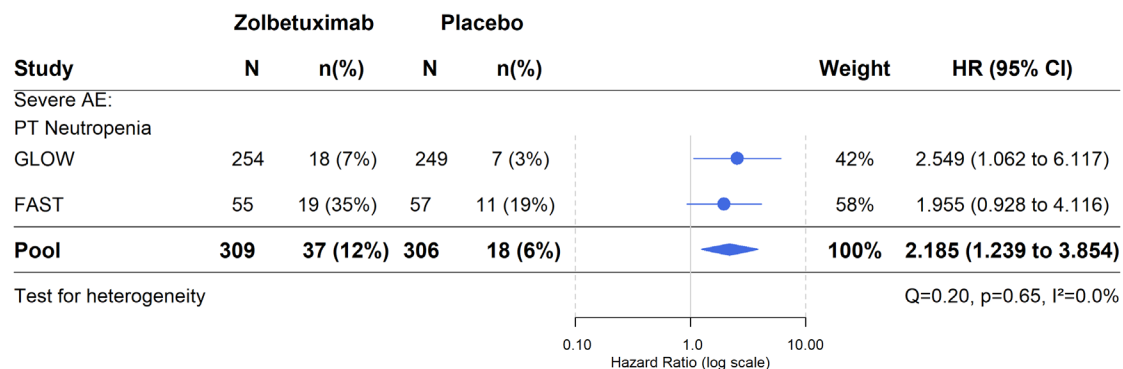


Abbildung 46: *Forest-Plot* der Metaanalyse zum Endpunkt „Schwere UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Neutropenie (PT)“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)

Quelle: (51)

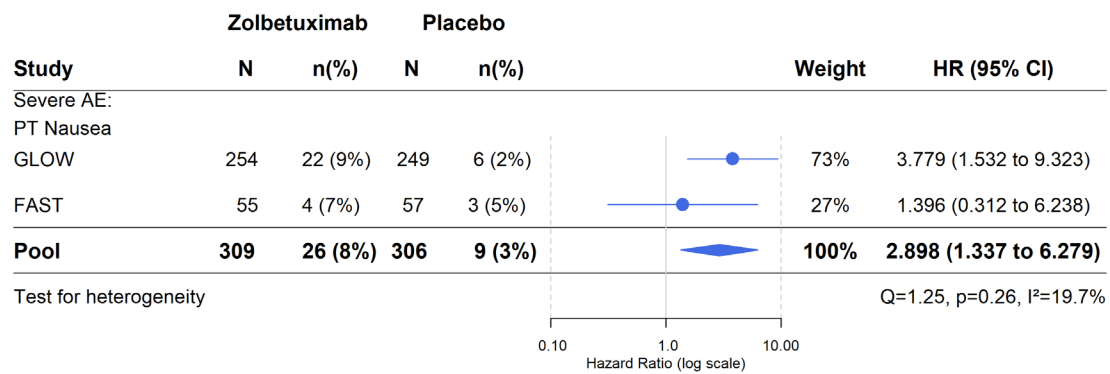


Abbildung 47: *Forest-Plot* der Metaanalyse zum Endpunkt „Schwere UE -Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) – Übelkeit (PT)“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)

Quelle: (51)

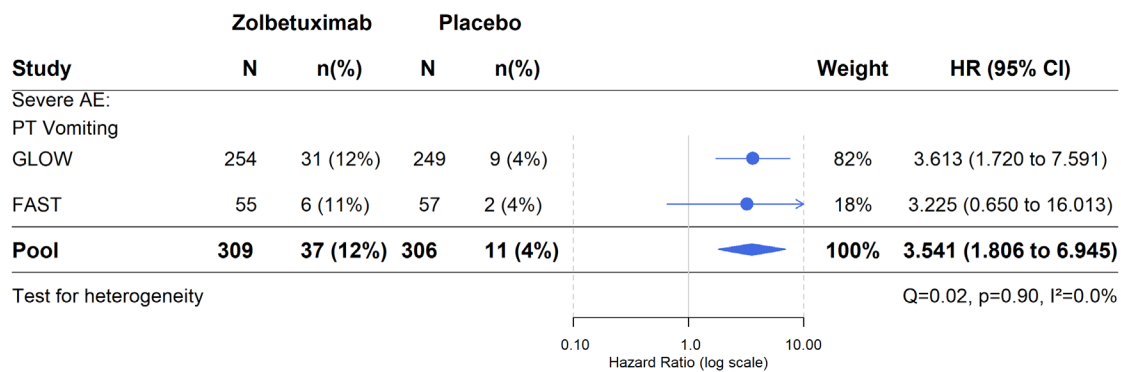


Abbildung 48: *Forest-Plot* der Metaanalyse zum Endpunkt „Schwere UE -Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) – Erbrechen (PT)“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)

Quelle: (51)

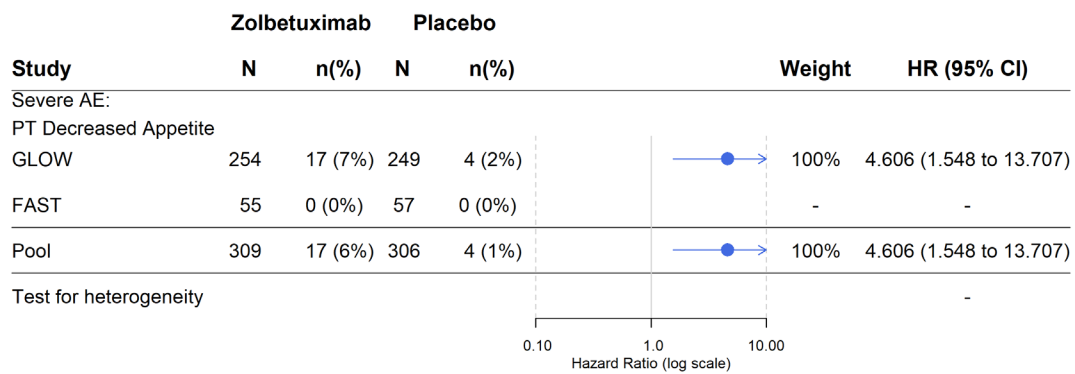


Abbildung 49: *Forest-Plot* der Metaanalyse zum Endpunkt „Schwere UE - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) – Verminderter Appetit (PT)“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)

Quelle: (51)

Studie GLOW

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event-Analyse*), SAF-Population

Endpunkt Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie		(Placebo +) Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie
	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Schwere UE					
GLOW	186/254 (73,2)	2,6 [1,8; 3,3]	175/249 (70,3)	3,6 [3,0; 4,4]	1,229 [0,997; 1,515] p = 0,0575
Schwere UE nach SOC/PT					
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Neutropenie (PT)</i>					
GLOW	18/254 (7,1)	n. e. [n. b.; n. b.]	7/249 (2,8)	n. e. [n. b.; n. b.]	2,549 [1,062; 6,117] p = 0,0300
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) – Übelkeit (PT)</i>					
GLOW	22/254 (8,7)	n. e. [n. b.; n. b.]	6/249 (2,4)	n. e. [n. b.; n. b.]	3,779 [1,532; 9,323] p = 0,0019
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) – Erbrechen (PT)</i>					
GLOW	31/254 (12,2)	n. e. [n. b.; n. b.]	9/249 (3,6)	n. e. [n. b.; n. b.]	3,613 [1,720; 7,591] p = 0,0003
<i>Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC) – Verminderter Appetit (PT)</i>					
GLOW	17/254 (6,7)	n. e. [n. b.; n. b.]	4/249 (1,6)	n. e. [n. b.; n. b.]	4,606 [1,548; 13,709] p = 0,0026
Quelle: (52) GLOW: Zolbetuximab + CAPOX versus Placebo + CAPOX. Finaler Datenschnitt: 12.01.2024 a: Mediane basierend auf der Brookmeyer-Crowley Methode b: HR und 95% KI basierend auf stratifiziertem (Region [Asien vs. nicht-Asien], Anzahl der Organe mit Metastasen [0-2 vs. ≥ 3] und vorherige Gastrektomie [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell. c: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test. Abkürzungen: CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. b.: Nicht berechenbar, PT: <i>Preferred Term</i> ; SAF: <i>Safety-Analysis-Set</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> ; UE: Unerwünschtes Ereignis.					

Schwere UE zeigten sich in der Studie GLOW bis zum finalen Datenschnitt vom 12.01.2024 geringfügig häufiger bei Patienten im Zolbetuximab-Arm im Vergleich zum Kontrollarm (73,2 % [186/254] vs. 70,3 % [175/249]). Die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE war zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant unterschiedlich (HR: 1,229 (95 %-KI [0,997; 1,515]); p = 0,0575).

Bei differenzierter Betrachtung und Beurteilung der schweren UE auf Basis der SOC und PT konnten zwischen den Behandlungsarmen für den PT „Neutropenie“ der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (HR: 2,549 (95 %-KI [1,062; 6,117]); $p = 0,0300$), für die beiden PT „Erbrechen“ (HR: 3,613 (95 %-KI [1,720; 7,591]); $p = 0,0003$) und „Übelkeit“ (HR: 3,779 (95 %-KI [1,532; 9,323]); $p = 0,0019$) der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“, sowie für den PT „Verminderter Appetit“ der SOC „Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen“ (HR: 4,606 (95%-KI [1,548, 13,709], $p = 0,0026$) signifikante Unterschiede zugunsten von Placebo + CAPOX festgestellt werden. Die mediane Dauer von Übelkeit und Erbrechen war dabei sehr kurz (1, 64).

Die Abbildung 50 bis Abbildung 53 zeigen die KM-Kurven für die Endpunkte mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum finalen Datenschnitt. Weitere KM-Kurven sowie diejenigen zum primären Datenschnitt sind im separaten Anhang 4-G1 dargestellt.

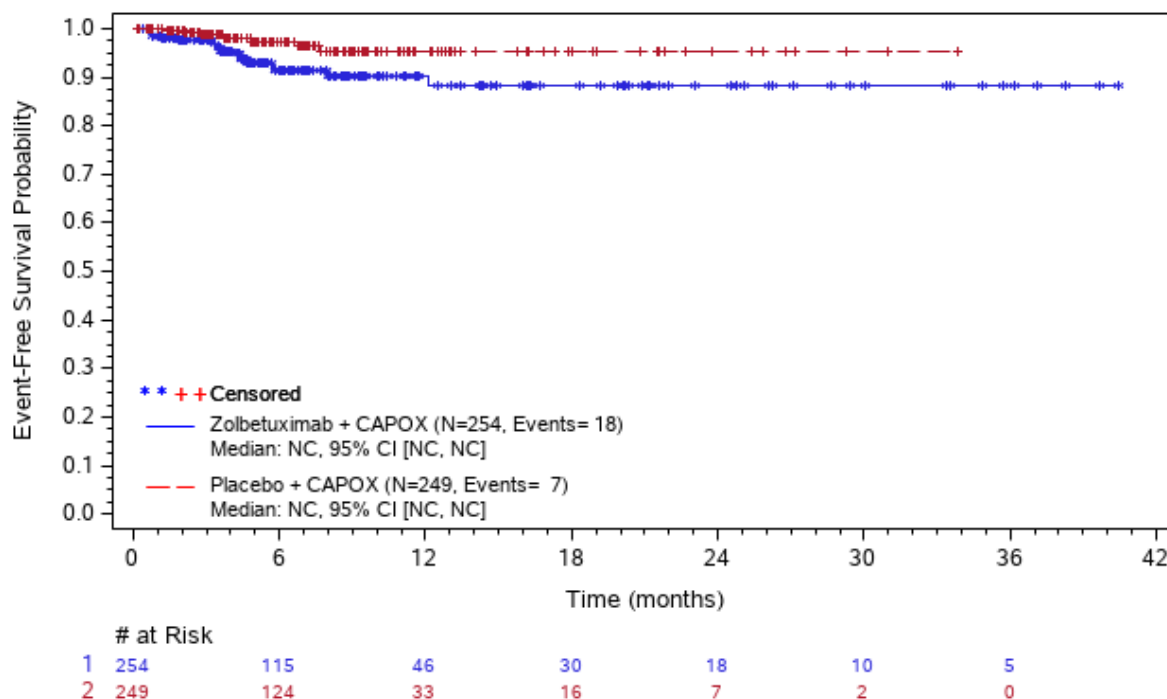


Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Neutropenie (PT)“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW (SAF-Population)
Quelle: (52)

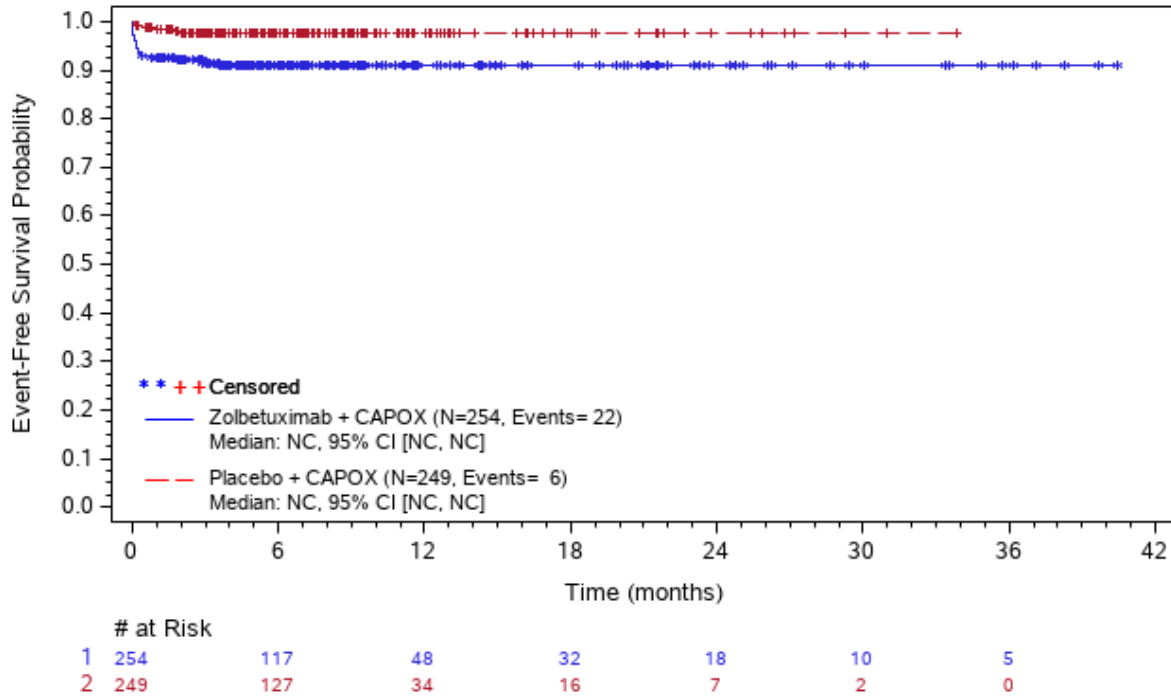


Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse – Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) – Übelkeit (PT)“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW (SAF-Population)

Quelle: (52)

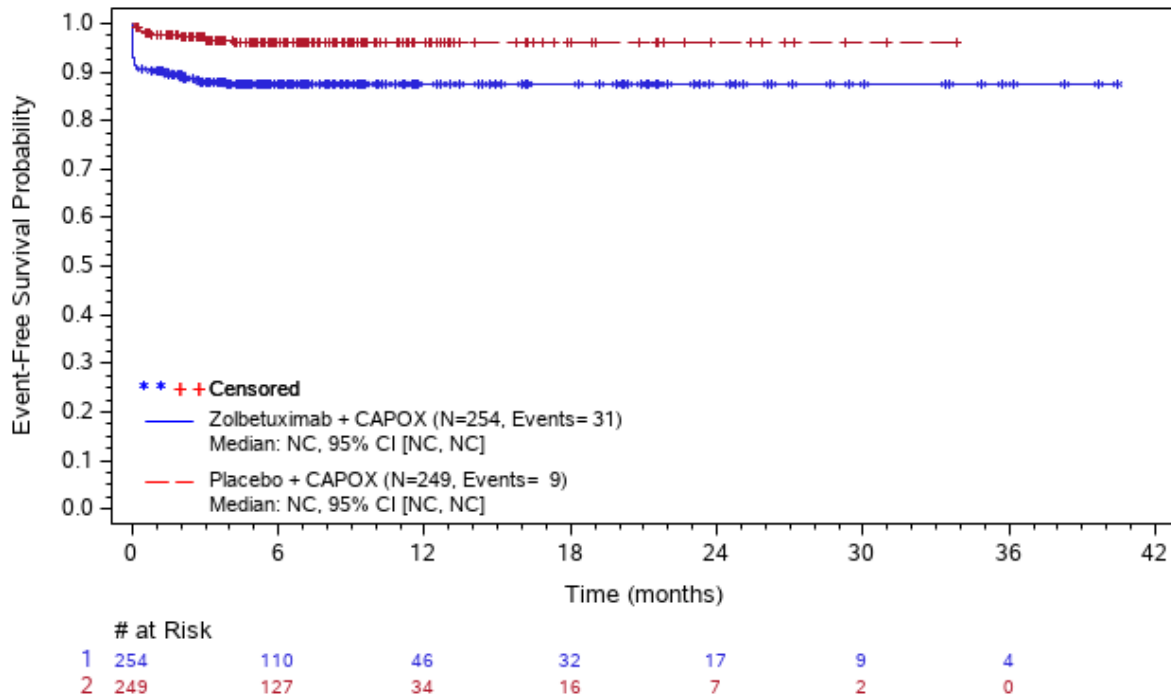


Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse – Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) – Erbrechen (PT)“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW (SAF-Population)

Quelle: (52)

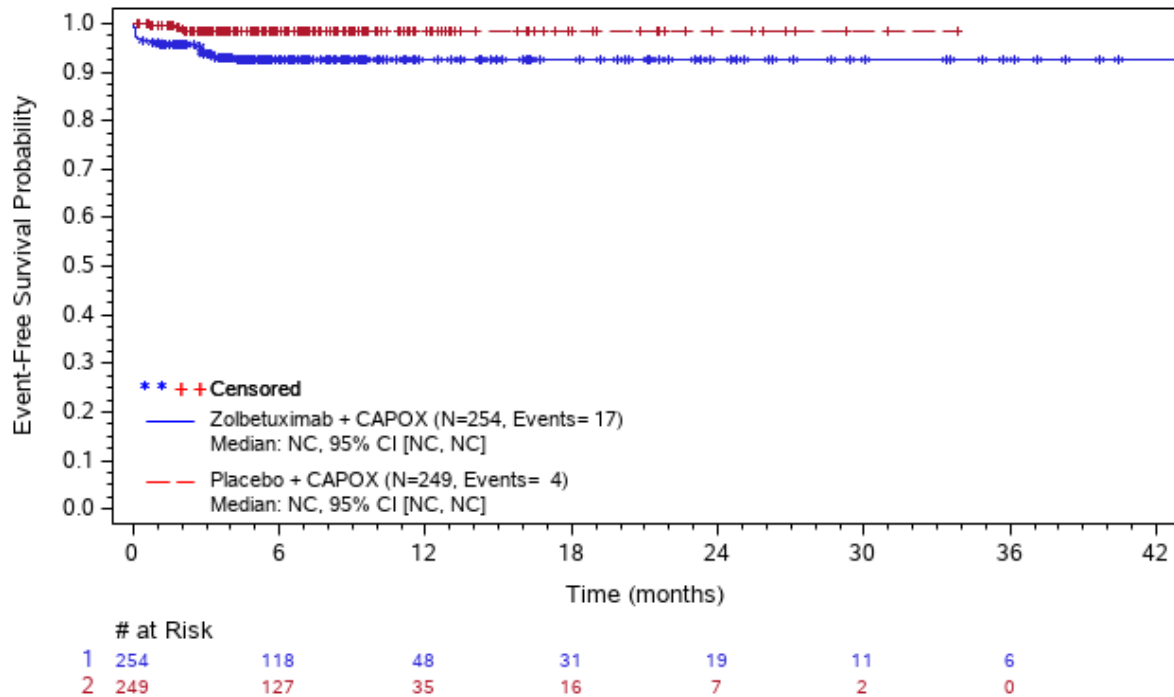


Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse – Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC) – Verminderter Appetit (PT)“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW (SAF-Population)

Quelle: (52)

Studie FAST

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event-Analyse*), mSAF-Population

Endpunkt Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie		(Placebo +) Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie
	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Schwere UE					
FAST	41/55 (74,5)	2,9 [1,4; 4,8]	34/57 (59,6)	3,4 [2,0; 7,7]	1,182 [0,741; 1,884] p = 0,4835
Schwere UE nach SOC/PT					
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) – Aszites (PT)</i>					
FAST	0/55 (0,0)	n. e. [n. b.; n. b.]	3/57 (5,3)	11,5 [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,0123
Quelle: (53)					
FAST: Zolbetuximab + EOX versus EOX. Finaler Datenschnitt: 31.01.2019					
a: Mediane basierend auf der Brookmeyer-Crowley Methode					
b: HR und 95% KI basierend auf stratifiziertem (Messbarkeit der Erkrankung gemäß RECIST v1.1 zu <i>Baseline</i> [messbar vs. nicht messbar]) Cox-Regressionsmodell.					
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test.					
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EOX: Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. b.: Nicht berechenbar; n. e.: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; RECIST: Response Criteria in Solid Tumors; SAF: Safety-Analysis-Set; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis.					

Schwere UE zeigten sich in der Studie FAST bis zum finalen Datenschnitt vom 31.01.2019 geringfügig häufiger bei Patienten im Zolbetuximab-Arm im Vergleich zum Kontrollarm (74,5 % der Patienten im Zolbetuximab-Arm [41/55], 59,6 % der Patienten im Kontrollarm [34/57]). Die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE war zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant unterschiedlich (HR: 1,182 (95 %-KI [0,741; 1,884]); p = 0,4835).

Bei differenzierter Betrachtung und Beurteilung der schweren UE auf Basis der SOC und PT konnte nur bei einem PT ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden. Für den PT „Aszites“ der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Zolbetuximab + EOX (HR: n. b. (95 %-KI [n. b.; n. b.]); p = 0,0123).

Die Abbildung 54 zeigt die KM-Kurven für den Endpunkt mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum finalen Datenschnitt. Weitere KM-Kurven sind im separaten Anhang 4-G2 dargestellt.

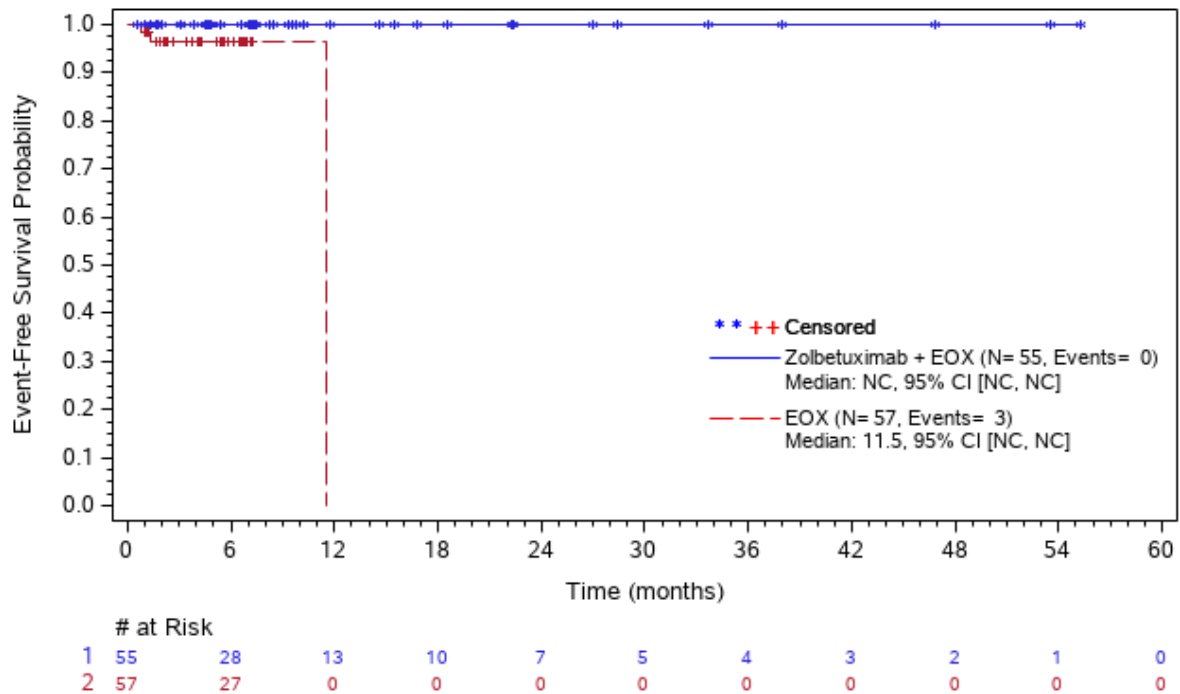


Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) – Aszites (PT)“ (finaler Datenschnitt vom 31.01.2019) – Studie FAST (mSAF-Population)

Quelle: (53)

Studie SPOTLIGHT (ergänzende Darstellung)

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere UE nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event-Analyse*), SAF-Population

Endpunkt Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie		(Placebo +) Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie
	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Schwere UE					
SPOTLIGHT	244/279 (87,5)	1,1 [0,8; 1,4]	219/278 (78,8)	2,2 [1,9; 2,5]	1,519 [1,262; 1,829] p < 0,0001
Schwere UE nach SOC/PT					
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)</i>					
SPOTLIGHT	102/279 (36,6)	n. e. [20,0; n. b.]	56/278 (20,1)	n. e. [n. b.; n. b.]	2,066 [1,488; 2,867] p < 0,0001
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) – Übelkeit (PT)</i>					
SPOTLIGHT	45/279 (16,1)	n. e. [n. b.; n. b.]	19/278 (6,8)	n. e. [n. b.; n. b.]	2,514 [1,469; 4,304] p = 0,0005
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) – Erbrechen (PT)</i>					
SPOTLIGHT	45/279 (16,1)	n. e. [n. b.; n. b.]	17/278 (6,1)	n. e. [n. b.; n. b.]	2,851 [1,629; 4,988] p = 0,0001
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) – Asthenie (PT)</i>					
SPOTLIGHT	21/279 (7,5)	n. e. [n. b.; n. b.]	7/278 (2,5)	n. e. [n. b.; n. b.]	2,598 [1,091; 6,187] p = 0,0255
<i>Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC)</i>					
SPOTLIGHT	66/279 (23,7)	n. e. [n. b.; n. b.]	35/278 (12,6)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,898 [1,256; 2,869] p = 0,0020
<i>Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC) – Hypoalbuminämie (PT)</i>					
SPOTLIGHT	12/279 (4,3)	n. e. [n. b.; n. b.]	2/278 (0,7)	n. e. [n. b.; n. b.]	6,443 [1,441; 28,801] p = 0,0050
<i>Untersuchungen (SOC) – Alaninaminotransferase erhöht (PT)</i>					
SPOTLIGHT	2/279 (0,7)	n. e. [n. b.; n. b.]	10/278 (3,6)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,185 [0,040; 0,852] p = 0,0156
Quelle: (54)					
SPOTLIGHT: Zolbetuximab+mFOLFOX6 versus Placebo+mFOLFOX6. Finaler Datenschnitt: 08.09.2023					
a: Mediane basierend auf der Brookmeyer-Crowley Methode					
b: HR und 95% KI basierend auf stratifiziertem (Region [Asien vs. nicht-Asien], Anzahl der Organe mit Metastasen [0-2 vs. ≥ 3] und vorherige Gastrektomie [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell.					
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test.					

Endpunkt Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie		(Placebo +) Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie
	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mFOLFOX6: 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. b.: Nicht berechenbar; n. e.: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; SAF: Safety-Analysis-Set; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis.					

Schwere UE traten in der Studie SPOTLIGHT bis zum finalen Datenschnitt vom 08.09.2023 bei 87,5 % der Patienten im Zolbetuximab-Arm (244/279) sowie bei 78,8 % der Patienten im Kontrollarm (219/278) auf. Die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE war zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant unterschiedlich zugunsten von Placebo + mFOLFOX6 (HR: 1,519 (95 %-KI [1,262; 1,829]); $p < 0,0001$).

Bei differenzierter Betrachtung und Beurteilung der schweren UE auf Basis der SOC und PT konnten zwischen den Behandlungsarmen bei der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (HR: 2,066 (95 %-KI [1,488; 2,867])); $p < 0,0001$) und den dazugehörigen PT „Übelkeit“ (HR: 2,514 (95 %-KI [1,469; 4,304])); $p = 0,0005$) sowie „Erbrechen“ (HR: 2,851 (95 %-KI [1,629; 4,988])); $p = 0,0001$) signifikante Unterschiede zugunsten des Kontrollarms festgestellt werden. Weiterhin zeigten sich signifikante Unterschiede zugunsten des Kontrollarms für den PT „Asthenie“ der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (HR: 2,598 (95 %-KI [1,091; 6,187])); $p = 0,0255$), für die SOC „Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen“ (HR: 1,898 (95 %-KI [1,256; 2,869])); $p = 0,0020$) mit dem dazugehörigen PT „Hypoalbuminämie“ (HR: 6,443 (95 %-KI [1,441; 28,801])); $p = 0,0050$).

Für den PT „Alaninaminotransferase erhöht“ der SOC „Untersuchungen“ (HR: 0,185 (95 %-KI [0,040; 0,852]); $p = 0,0156$) ergab sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Zolbetuximab + mFOLFOX6.

Zugehörige KM-Kurven sowie KM-Kurven zum primären Datenschnitt und zu den schweren UE nach SOC und PT sind im separaten Anhang 4-G4 dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Ergebnisse der Metaanalyse werden zur besseren Übersichtlichkeit zusammen mit den Ergebnissen der Einzelstudien dargestellt. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.4.3 Endpunkt „Schwerwiegende UE“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-74: Operationalisierung des Endpunkts „Schwerwiegende UE“

Studie	Operationalisierung
GLOW	<p>UE wurden, wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 beschrieben, definiert.</p> <p>Ein UE wurde als schwerwiegend angesehen, wenn es entsprechend der Einschätzung des Prüfarztes oder des Sponsors:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tödlich verlief; • lebensbedrohlich war (ein UE wurde als lebensbedrohlich entsprechend der Einschätzung des Prüfarztes oder des Sponsors betrachtet, wenn dessen Auftreten den Patienten einem unmittelbaren Todesrisikos aussetzte. UE, deren Auftreten in einer schwereren Form den Tod verursacht hätten können, wurden nicht eingeschlossen); • eine bleibende oder signifikante Behinderung / Unfähigkeit oder eine erhebliche Beeinträchtigung der Fähigkeit, die üblichen Aktivitäten des alltäglichen Lebens zu verrichten, nach sich zog; • bei Nachkommen von Personen, welche die Prüfsubstanz erhielten, zu einer angeborenen Anomalie / einem angeborenen Geburtsdefekt führte; • eine stationäre Hospitalisierung erforderlich machte (mit Ausnahme von im Rahmen der Studie geplanten medizinischen Verfahren) oder eine Verlängerung der Hospitalisierung des Patienten nach sich zog (ausgenommen, sofern die Verlängerung einer geplanten Hospitalisierung nicht durch ein UE verursacht wurde). Eine Hospitalisierung zur Behandlung / Beobachtung / Untersuchung, welche durch ein UE verursacht war, wurde als schwerwiegend eingestuft. • oder anderweitig ein medizinisch wichtiges Ereignis darstellte. <p><u>Erhebung</u></p> <p>TEAE wurden zu jeder Visite unter der Behandlung sowie 30 Tage nach der Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u></p> <p>Angaben zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ erfolgte die Auswertung anhand einer Ereigniszeitanalyse unter Verwendung einer stratifizierten Cox Proportional Hazard Regression und eines stratifizierten Log-Rank Tests auf Basis der SAF-Population. Für Details wird auf Abschnitt 4.2.5.2.3 verwiesen. Im Hauptteil des Moduls 4 werden nur KM-Kurven zu Endpunkten gezeigt, welche statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen aufweisen. Die übrigen KM-Kurven sind im separaten Anhang 4-G1 hinterlegt.</p> <p><i>SUE nach SOC und PT</i></p> <p>Neben der Auswertung der Gesamtrate wurden die individuellen SUE nach SOC und PT dargestellt, welche einen statistisch signifikanten Unterschied erreichten und die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm bzw. bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.</p> <p>Dargestellt wird der finale Datenschnitt vom 12.01.2024, welcher die Studienvisiten unter Behandlung sowie Sicherheitsnachbeobachtung, Nachbeobachtungsphase, Langzeit- und Überlebensnachbeobachtung umfasst. Der primäre Datenschnitt vom 07.10.2022 wird ergänzend im separaten Anhang 4-G1 dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
FAST	<p>Die Sicherheit wurde in der Studie FAST analog der Studie GLOW operationalisiert, mit dem einzigen Unterschied, dass in der Studie FAST die MedDRA Version 15.0 verwendet wurde. Die Erhebungszeitpunkte waren ebenfalls identisch.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u></p> <p>Angaben zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Die Auswertung erfolgte analog zur Studie GLOW (hier auf Basis der mSAF-Population). Für Details wird auf Abschnitt 4.2.5.2.3 verwiesen.</p> <p>Dargestellt wird der finale Datenschnitt vom 31.01.2019, welcher die Studienvisiten unter Behandlung sowie Sicherheitsnachbeobachtung, Nachbeobachtungsphase und Überlebensnachbeobachtung umfasst.</p>
Metaanalyse	<p>Die Ergebnisse der Studien GLOW und FAST wurden im Rahmen eines statistischen Modells mit festen Effekten metaanalytisch zusammengefasst. Die gepoolten Behandlungseffekte wurden unter Verwendung einer inversen Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte ($\log(\text{HR})$) und Varianzen berechnet. Ergebnisse werden tabellarisch sowie graphisch in Form von Forest Plots dargestellt.</p>
SPOTLIGHT (ergänzende Darstellung)	<p>Die Sicherheit wurde in der Studie SPOTLIGHT analog der Studie GLOW operationalisiert. Die Erhebungszeitpunkte waren ebenfalls identisch.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u></p> <p>Angaben zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Die Auswertung erfolgte analog zur Studie GLOW. Für Details wird auf Abschnitt 4.2.5.2.3 verwiesen.</p> <p>Dargestellt wird der finale Datenschnitt vom 08.09.2023, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich Sicherheitsnachbeobachtung, Nachbeobachtungsphase, Langzeit- und Überlebensnachbeobachtung beinhaltet. Der primäre Datenschnitt vom 09.09.2022 wird ergänzend im separaten Anhang 4-G4 dargestellt.</p>
<p>Quelle: (26, 27, 60)</p> <p>Abkürzungen: MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; mSAF: <i>modified SAF</i>; PT: <i>Preferred Term</i>; SAF: <i>Safety-Analysis-Set</i>; SOC: <i>System Organ Class</i>; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE: Behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GLOW	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
FAST	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Ergänzend dargestellte Studien						
SPOTLIGHT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studien GLOW, FAST und SPOTLIGHT (ergänzend dargestellt) wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. GLOW und SPOTLIGHT wurden doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Die Klassifizierung der SUE erfolgt zudem anhand von klar definierten Kriterien.

Die Studie FAST hatte ein offenes Design, durch das sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation hatten. Die fehlende Verblindung in der Studie FAST hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial, da die Kenntnis der Studienmedikation die Klassifizierung der UE nicht beeinflusst.

Der Endpunkt „Schwerwiegende UE“ wurde in der SAF bzw. mSAF-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde jeweils adäquat umgesetzt.

Aus den Studienberichten und den Publikationen ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event-Analyse*), (m)SAF-Population

Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie		(Placebo +) Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie
	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Metaanalyse	139/309 (45,0)	n. b. ^d	140/306 (45,8)	n. b. ^d	0,998 [0,787; 1,266] p = 0,9890
GLOW	123/254 (48,4)	8,6 [5,8; 20,0]	126/249 (50,6)	8,0 [5,6; 12,0]	0,972 [0,756; 1,251] p = 0,8199
FAST	16/55 (29,1)	n. e. [6,0; n. b.]	14/57 (24,6)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,241 [0,605; 2,546] p = 0,5524

Quelle: (51-53)

GLOW: Zolbetuximab + CAPOX versus Placebo + CAPOX. Finaler Datenschnitt: 12.01.2024

FAST: Zolbetuximab + EOX versus EOX. Finaler Datenschnitt: 31.01.2019

Ergebnisse der Metaanalyse basierend auf inverser Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte und Varianzen.

a: Mediane basierend auf der Brookmeyer-Crowley Methode

b: GLOW: HR und 95% KI basierend auf stratifiziertem (Region [Asien vs. nicht-Asien], Anzahl der Organe mit Metastasen [0-2 vs. ≥ 3] und vorherige Gastrektomie [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell.
FAST: HR und 95% KI basierend auf stratifiziertem (Messbarkeit der Erkrankung gemäß RECIST v1.1 zu *Baseline* [messbar vs. nicht messbar]) Cox-Regressionsmodell.

c: Der p-Wert der Einzelstudien basiert auf einem stratifizierten log-rank Test.

d: Median aufgrund aggregierter Metaanalyse für diesen Endpunkt nicht berechnet

Abkürzungen: CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; EOX: Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. b.: Nicht berechnet; n. e.: Nicht erreicht; RECIST: *Response Criteria in Solid Tumors*.

Im Rahmen der Metaanalyse unter Einbeziehung der Studien GLOW und FAST ergab sich für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR: 0,998 (95 %-KI [0,787; 1,266]), p = 0,9890).

Auf Einzelstudienoberfläche ergaben sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede. Der Test auf Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien war nicht signifikant ($I^2 = 0\%$; p = 0,5294) (siehe Abbildung 55).

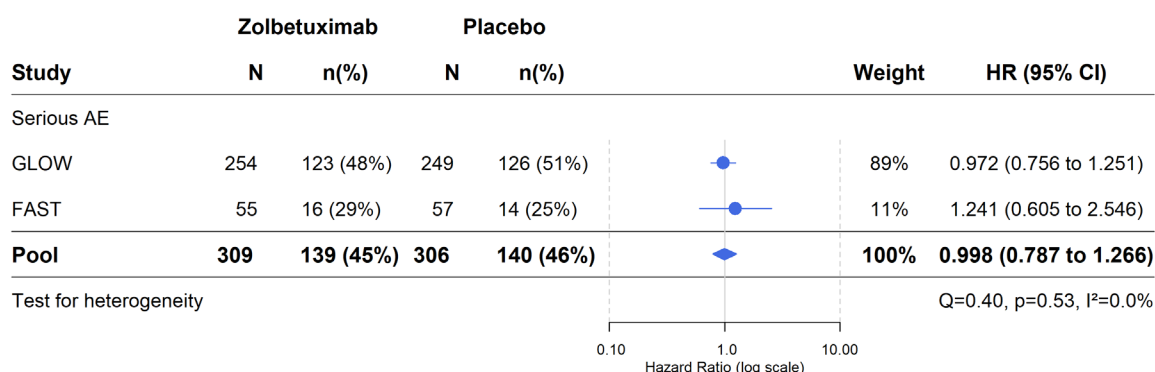


Abbildung 55: *Forest-Plot* der Metaanalyse zum Endpunkt „Schwerwiegende UE (SUE)“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)

Quelle: (51)

Bei differenzierter Betrachtung und Beurteilung der SUE auf Basis der SOC und PT zeigte sich für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (HR: 0,431 (95 %-KI [0,203; 0,916]); p = 0,0286) ein statistisch signifikanter Vorteil für die Therapie mit Zolbetuximab.

Für die SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ (HR: 8,914 (95 %-KI [1,124; 70,697]); p = 0,0384) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Kontrollarms.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende UE (SUE) nach SOC und PT“ aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event-Analyse*), (m)SAF-Population

Endpunkt	Zolbetuximab + Chemotherapie	(Placebo +) Chemotherapie	Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie
	n/N (%)	n/N (%)	HR [95 %-KI] p-Wert
<i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)</i>			
Metaanalyse	9/309 (2,9)	1/306 (0,3)	8,914 [1,124; 70,697] p = 0,0384
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</i>			
Metaanalyse	10/309 (3,2)	24/306 (7,8)	0,431 [0,203; 0,916] p = 0,0286
Quelle: (51)			
Ergebnisse der Metaanalyse basierend auf inverser Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte und Varianzen. Studienspezifische HR basierend auf stratifizierten Cox-Regressionsmodellen. Stratifizierungsfaktoren: GLOW: Region, Anzahl der Organe mit Metastasen, vorherige Gastrektomie. FAST: Messbarkeit der Erkrankung gemäß RECIST.			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Zolbetuximab + Chemotherapie	(Placebo +) Chemotherapie	Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie
	n/N (%)	n/N (%)	HR [95 %-KI] p-Wert

Abkürzungen: CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; EOX: Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse, PT: *Preferred Term*; RECIST: *Response Criteria in Solid Tumors*; SOC: *System Organ Class*.

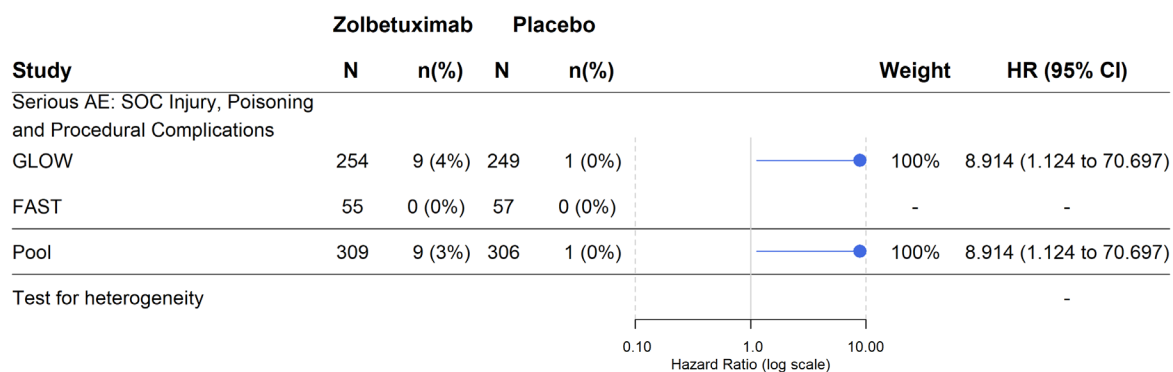


Abbildung 56: *Forest-Plot* der Metaanalyse zum Endpunkt „Schwerwiegende UE - Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)

Quelle: (51)

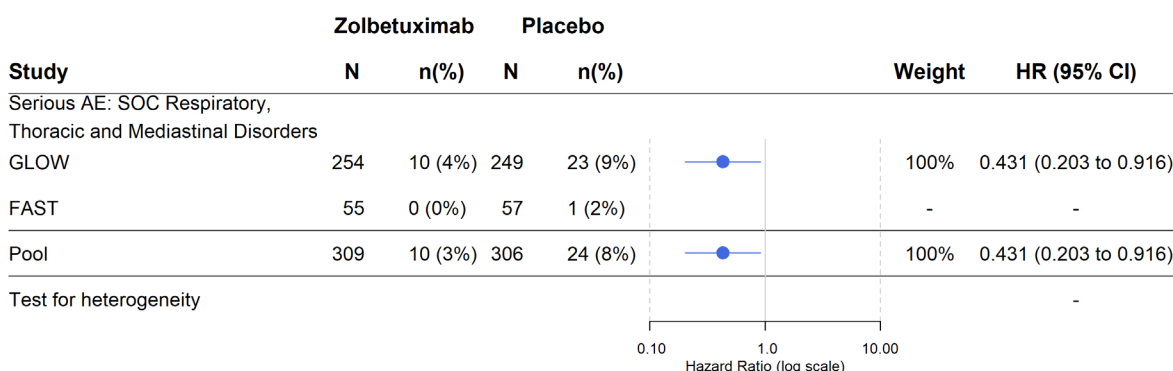


Abbildung 57: *Forest-Plot* der Metaanalyse zum Endpunkt „Schwerwiegende UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)

Quelle: (51)

Studie GLOW

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event-Analyse*), SAF-Population

Endpunkt Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie		(Placebo +) Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie
	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Schwerwiegende UE					
GLOW	123/254 (48,4)	8,6 [5,8; 20,0]	126/249 (50,6)	8,0 [5,6; 12,0]	0,972 [0,756; 1,251] p = 0,8199
Schwerwiegende UE nach SOC/PT					
<i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)</i>					
GLOW	9/254 (3,5)	n. e. [n. b.; n. b.]	1/249 (0,4)	n. e. [n. b.; n. b.]	8,914 [1,124; 70,701] p = 0,0124
<i>Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC) – Verminderter Appetit (PT)</i>					
GLOW	10/254 (3,9)	n. e. [n. b.; n. b.]	3/249 (1,2)	n. e. [n. b.; n. b.]	3,510 [0,963; 12,792] p = 0,0425
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</i>					
GLOW	10/254 (3,9)	n. e. [n. b.; n. b.]	23/249 (9,2)	n. e. [28,4; n. b.]	0,431 [0,203; 0,916] p = 0,0244
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) – Lungenembolie (PT)</i>					
GLOW	2/254 (0,8)	n. e. [n. b.; n. b.]	8/249 (3,2)	n. e. [28,4; n. b.]	0,233 [0,049; 1,106] p = 0,0460
Quelle: (52) GLOW: Zolbetuximab + CAPOX versus Placebo + CAPOX. Finaler Datenschnitt: 12.01.2024 a: Mediane basierend auf der Brookmeyer-Crowley Methode b: HR und 95% KI basierend auf stratifiziertem (Region [Asien vs. nicht-Asien], Anzahl der Organe mit Metastasen [0-2 vs. ≥ 3] und vorherige Gastrektomie [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell. c: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test. Abkürzungen: CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. b.: Nicht berechenbar; n. e.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i> ; SAF: <i>Safety-Analysis-Set</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> ; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.					

Bis zum finalen Datenschnitt vom 12.01.2024 trat in der Studie GLOW bei 48,4 % der Patienten unter Zolbetuximab + CAPOX und bei 50,6 % der Patienten unter Placebo + CAPOX mindestens ein SUE auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines SUE war nicht statistisch signifikant (HR: 0,972 (95 %-KI [0,756; 1,251]); p = 0,8199).

Bei differenzierter Betrachtung der SUE nach SOC und PT zeigte sich für die SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ ein signifikanter Unterschied zugunsten von Placebo + CAPOX (HR: 8,914 (95 %-KI [1,124; 70,701]); $p = 0,0124$). Auch für den PT „Verminderter Appetit“ der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Placebo + CAPOX (HR: 3,510 (95 %-KI [0,963; 12,792]); $p = 0,0425$). Für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (HR: 0,431 (95 %-KI [0,203; 0,916]); $p = 0,0244$), sowie für den zugehörigen PT „Lungenembolie“ (HR: 0,233 (95%-KI [0,049, 1,106]; $p = 0,0460$) zeigte sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Zolbetuximab + CAPOX

Die Abbildung 58 bis Abbildung 61 zeigen die KM-Kurven für die Endpunkte mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum finalen Datenschnitt. Weitere KM-Kurven sowie diejenigen zum primären Datenschnitt sind im separaten Anhang 4-G1 dargestellt.

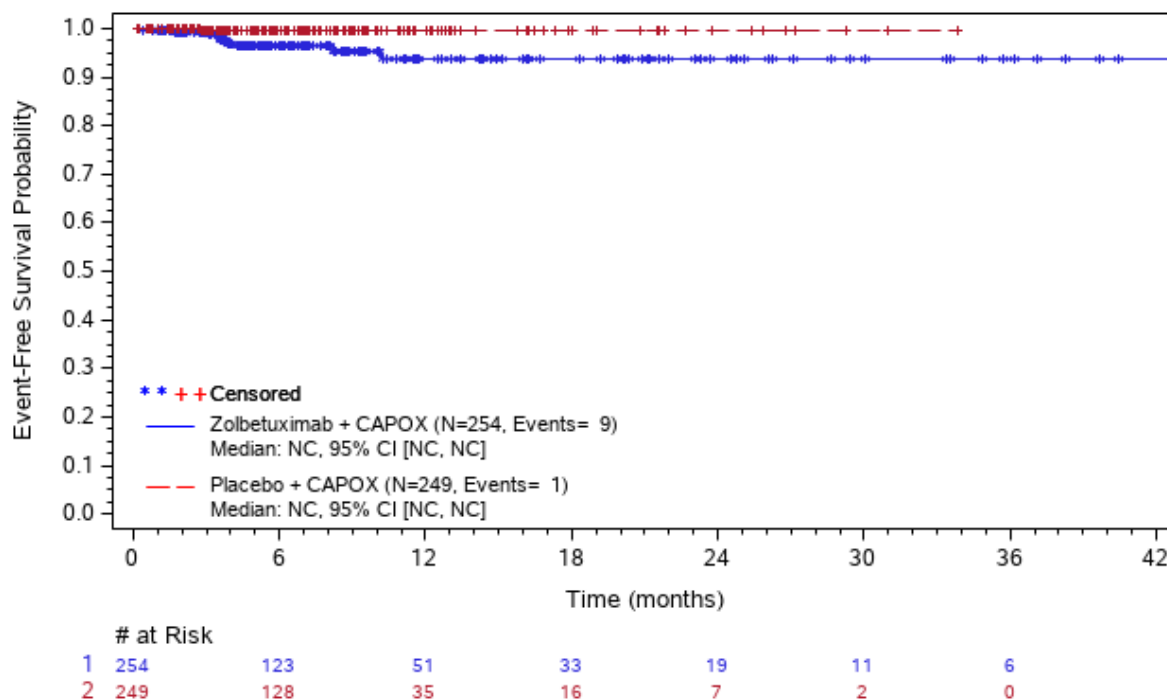


Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW (SAF-Population)

Quelle: (52)

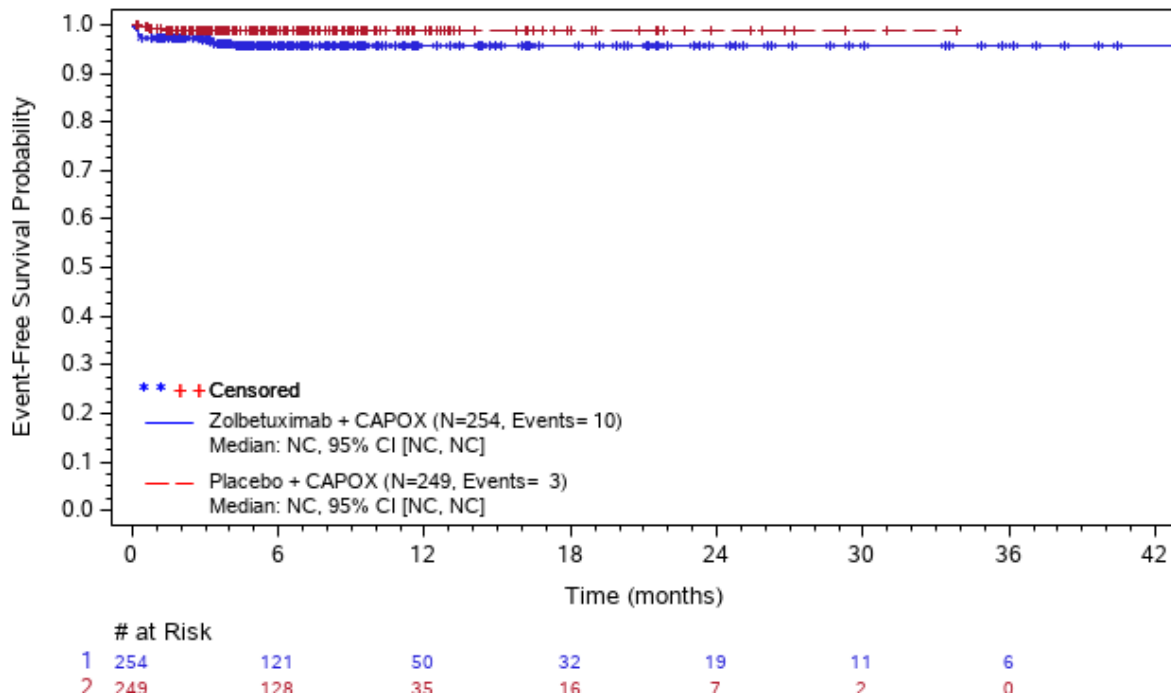


Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) – Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC) – Verminderter Appetit (PT)“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW (SAF-Population)
Quelle: (52)

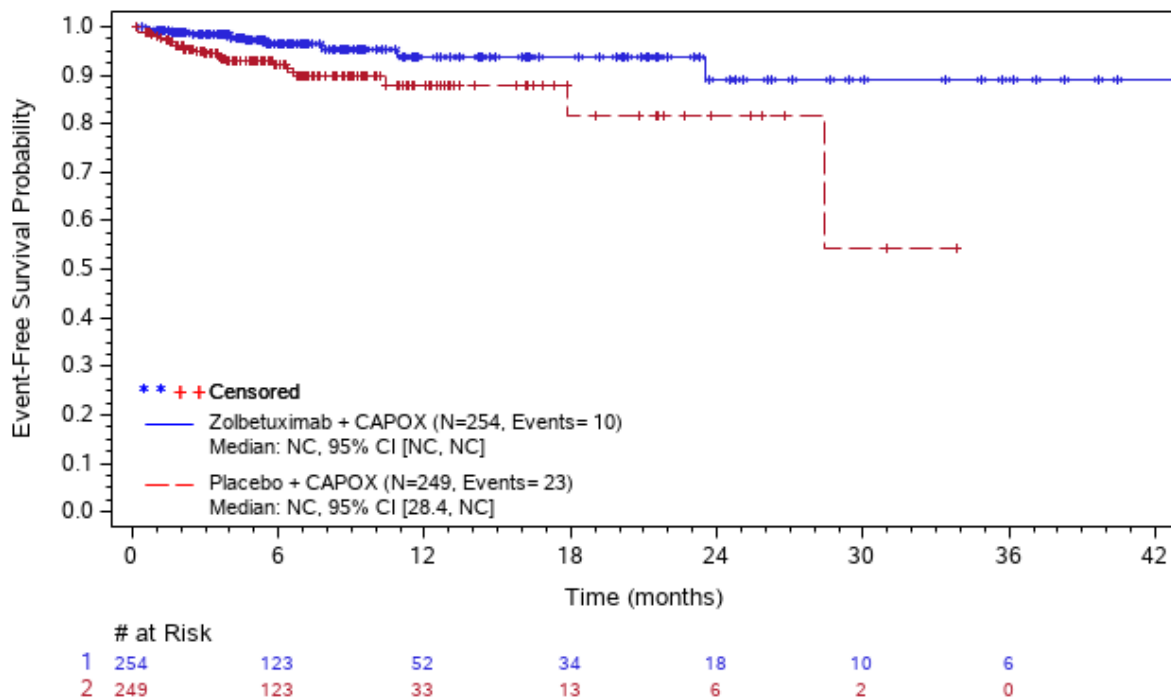


Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW (SAF-Population)
Quelle: (52)

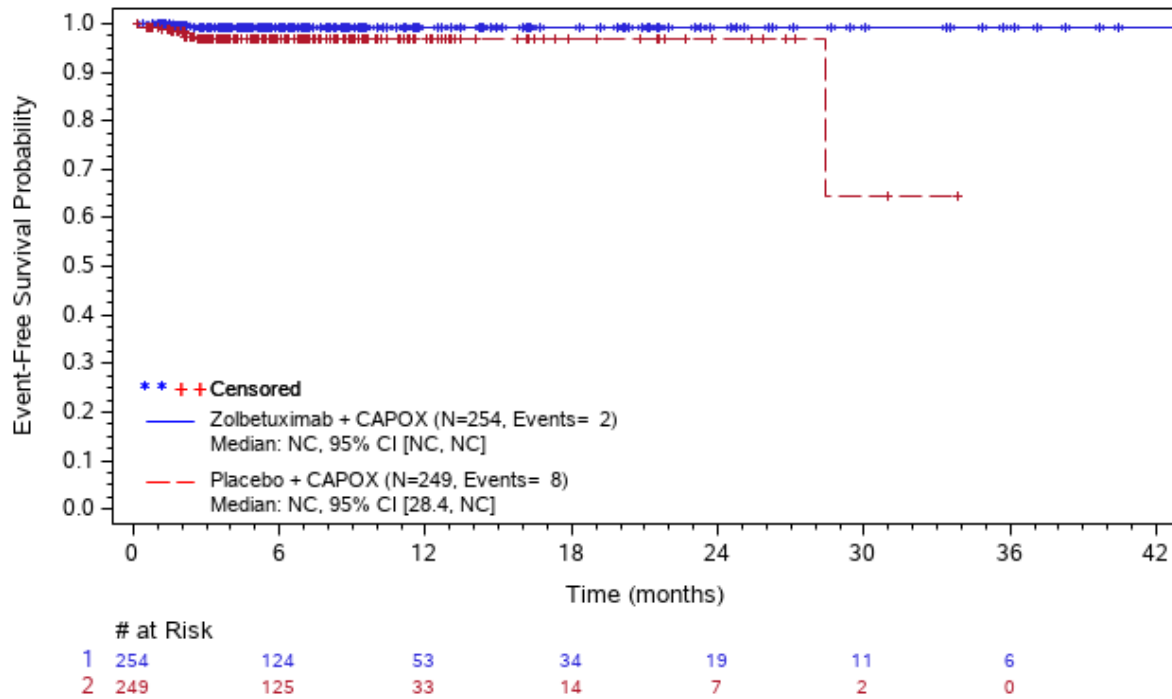


Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) – Lungenembolie (PT)“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW (SAF-Population)

Quelle: (52)

Studie FAST

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event-Analyse*), mSAF-Population

Endpunkt Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie		(Placebo +) Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie
	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Schwerwiegende UE					
FAST	16/55 (29,1)	n. e. [6,0; n. b.]	14/57 (24,6)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,241 [0,605; 2,546] p = 0,5524
Schwerwiegende UE nach SOC/PT					
<i>Es traten keine SUE nach SOC und PT mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf.</i>					
<p>Quelle: (53) FAST: Zolbetuximab + EOX versus EOX. Finaler Datenschnitt: 31.01.2019 a: Mediane basierend auf der Brookmeyer-Crowley Methode b: HR und 95% KI basierend auf stratifiziertem (Messbarkeit der Erkrankung gemäß RECIST v1.1 zu <i>Baseline</i> [messbar vs. nicht messbar]) Cox-Regressionsmodell. c: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test.</p> <p>Abkürzungen: EOX: Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. b.: Nicht berechenbar; n. e.: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; RECIST: Response Criteria in Solid Tumors; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.</p>					

Bis zum finalen Datenschnitt vom 31.01.2019 traten in der Studie FAST unter Zolbetuximab + EOX ähnlich häufig SUE im Vergleich zur Therapie mit EOX auf (29,1 % vs. 24,6 %). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines SUE war nicht statistisch signifikant (HR: 1,241 (95 %-KI [0,605; 2,546]); p = 0,5524).

Bei differenzierter Betrachtung der SUE nach SOC und PT ergaben sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

KM-Kurven für die Endpunkte ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum finalen Datenschnitt sind im separaten Anhang 4-G2 dargestellt.

Studie SPOTLIGHT (ergänzende Darstellung)

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende UE nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event-Analyse*), SAF-Population

Endpunkt Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie		(Placebo +) Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie
	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Schwerwiegende UE					
SPOTLIGHT	133/279 (47,7)	15,3 [8,1; 24,5]	129/278 (46,4)	11,6 [9,1; 15,4]	1,108 [0,868; 1,414] p = 0,4181
Schwerwiegende UE nach SOC/PT					
<i>Es traten keine SUE nach SOC und PT mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf.</i>					
<p>Quelle: (54) SPOTLIGHT: Zolbetuximab+mFOLFOX6 versus Placebo+mFOLFOX6. Finaler Datenschnitt: 08.09.2023 a: Mediane basierend auf der Brookmeyer-Crowley Methode b: HR und 95% KI basierend auf stratifiziertem (Region [Asien vs. nicht-Asien], Anzahl der Organe mit Metastasen [0-2 vs. ≥ 3] und vorherige Gastrektomie [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell. c: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test.</p> <p>Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i>; KI: Konfidenzintervall; mFOLFOX6: 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; PT: <i>Preferred Term</i>; SOC: <i>System Organ Class</i>; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.</p>					

Bis zum finalen Datenschnitt vom 08.09.2023 trat bei einem zwischen beiden Behandlungsarmen vergleichbaren Anteil der Patienten der Studie SPOTLIGHT mindestens ein SUE auf (47,7 % im Zolbetuximab-Arm vs. 46,4 % im Kontrollarm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines SUE statistisch nicht signifikant (HR: 1,108 (95 %-KI [0,868; 1,414]); p = 0,4181).

Bei differenzierter Betrachtung der SUE nach SOC und PT ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Zugehörige KM-Kurven sowie KM-Kurven für Endpunkte zum primären Datenschnitt sind im separaten Anhang 4-G4 dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Ergebnisse der Metaanalyse werden zur besseren Übersichtlichkeit zusammen mit den Ergebnissen der Einzelstudien dargestellt. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.4.4 Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-81: Operationalisierung des Endpunkts „Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE“

Studie	Operationalisierung
GLOW	<p>UE wurden, wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 beschrieben, definiert.</p> <p>Als Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse wurde jeder Therapieabbruch gewertet, der aufgrund von unerwünschten Ereignissen erfolgte sobald mindestens eine Therapiekomponente abgebrochen wurde.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>TEAE wurden zu jeder Visite unter der Behandlung sowie 30 Tage (+ sieben Tage) nach der Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u></p> <p>Angaben zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“ erfolgte die Auswertung anhand einer Ereigniszeitanalyse unter Verwendung einer stratifizierten Cox Proportional Hazard Regression und eines stratifizierten Log-Rank Tests auf Basis der SAF-Population. Für Details wird auf Abschnitt 4.2.5.2.3 verwiesen. Im Hauptteil des Moduls 4 werden nur KM-Kurven zu Endpunkten gezeigt, welche statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen aufweisen. Die übrigen KM-Kurven sind im separaten Anhang 4-G1 hinterlegt.</p> <p><i>UE nach SOC und PT</i></p> <p>Neben der Auswertung der Gesamtrate wurden die Abbruchgründe aufgrund von UE nach SOC und PT vollständig deskriptiv dargestellt.</p> <p>Dargestellt wird der finale Datenschnitt vom 12.01.2024, welcher die Studienvisiten unter Behandlung sowie Sicherheitsnachbeobachtung, Nachbeobachtungsphase, Langzeit- und Überlebensnachbeobachtung umfasst. Der primäre Datenschnitt vom 07.10.2022 wird ergänzend im separaten Anhang 4-G1 dargestellt.</p>
FAST	<p>Die Sicherheit wurde in der Studie FAST analog der Studie GLOW operationalisiert, mit dem einzigen Unterschied, dass in der Studie FAST die MedDRA Version 15.0 verwendet wurde. Die Erhebungszeitpunkte waren ebenfalls identisch.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u></p> <p>Angaben zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Die Auswertung erfolgte analog zur Studie GLOW (hier auf Basis der mSAF-Population). Für Details wird auf Abschnitt 4.2.5.2.3 verwiesen.</p> <p>Dargestellt wird der finale Datenschnitt vom 31.01.2019, welcher die Studienvisiten unter Behandlung sowie Sicherheitsnachbeobachtung, Nachbeobachtungsphase und Überlebensnachbeobachtung umfasst.</p>
Metaanalyse	<p>Die Ergebnisse der Studien GLOW und FAST wurden im Rahmen eines statistischen Modells mit festen Effekten metaanalytisch zusammengefasst. Die gepoolten Behandlungseffekte wurden unter Verwendung einer inversen Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte (log(HR)) und Varianzen berechnet. Ergebnisse werden tabellarisch sowie graphisch in Form von Forest Plots dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
SPOTLIGHT (ergänzende Darstellung)	<p>Die Sicherheit wurde in der Studie SPOTLIGHT analog der Studie GLOW operationalisiert. Die Erhebungszeitpunkte waren ebenfalls identisch.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u></p> <p>Angaben zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Die Auswertung erfolgte analog zur Studie GLOW. Für Details wird auf Abschnitt 4.2.5.2.3 verwiesen.</p> <p>Dargestellt wird der finale Datenschnitt vom 08.09.2023, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich Sicherheitsnachbeobachtung, Nachbeobachtungsphase, Langzeit- und Überlebensnachbeobachtung beinhaltet. Der primäre Datenschnitt vom 09.09.2022 wird ergänzend im separaten Anhang 4-G4 dargestellt.</p>
Quelle: (26, 27, 60)	
Abkürzungen: MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; mSAF: <i>modified SAF</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> ; SAF: <i>Safety-Analysis-Set</i> ; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE: Behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GLOW	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
FAST	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Ergänzend dargestellte Studien						
SPOTLIGHT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studien GLOW, FAST und SPOTLIGHT (ergänzend dargestellt) wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. GLOW und SPOTLIGHT wurden doppelt

verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

Die Studie FAST hatte ein offenes Design, durch das sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation hatten. Die fehlende Verblindung in der Studie FAST hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial, da die Kenntnis der Studienmedikation die Klassifizierung der UE nicht beeinflusst.

Der Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE“ wurde in der SAF bzw. mSAF-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde jeweils adäquat umgesetzt.

Aus den Studienberichten und den Publikationen ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE“ aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Time-to-Event-Analyse), (m)SAF-Population

Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie		(Placebo +) Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie
	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Metaanalyse	92/309 (29,8)	n. b. ^d	75/306 (24,5)	n. b. ^d	1,243 [0,914; 1,692] p = 0,1658
GLOW	81/254 (31,9)	n. e. [10,2; n. b.]	64/249 (25,7)	n. e. [15,4; n. b.]	1,291 [0,928; 1,796] p = 0,1285
FAST	11/55 (20,0)	n. e. [37,6; n. b.]	11/57 (19,3)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,965 [0,409; 2,274] p = 0,9320

Quelle: (51-53)
 GLOW: Zolbetuximab + CAPOX versus Placebo + CAPOX. Finaler Datenschnitt: 12.01.2024
 FAST: Zolbetuximab + EOX versus EOX. Finaler Datenschnitt: 31.01.2019
 Ergebnisse der Metaanalyse basierend auf inverser Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte und Varianzen.
 a: Mediane basierend auf der Brookmeyer-Crowley Methode

b: GLOW: HR und 95% KI basierend auf stratifiziertem (Region [Asien vs. nicht-Asien], Anzahl der Organe mit Metastasen [0-2 vs. ≥ 3] und vorherige Gastrektomie [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell.
FAST: HR und 95% KI basierend auf stratifiziertem (Messbarkeit der Erkrankung gemäß RECIST v1.1 zu *Baseline* [messbar vs. nicht messbar]) Cox-Regressionsmodell.

c: Der p-Wert der Einzelstudien basiert auf einem stratifizierten log-rank Test.

d: Median aufgrund aggregierter Metaanalyse für diesen Endpunkt nicht berechnet

Abkürzungen: CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; EOX: Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. b.: Nicht berechnet; n. e.: Nicht erreicht; RECIST: *Response Criteria in Solid Tumors*.

Im Rahmen der Metaanalyse unter Einbeziehung der Studien GLOW und FAST ergab sich für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR: 1,243 (95 %-KI [0,914; 1,692]), $p = 0,1658$). Der Test auf Heterogenität war nicht signifikant ($I^2 = 0\%$; $p = 0,5348$) (siehe Abbildung 62). Die Effektrichtung ist in den beiden Studien entgegengerichtet, jedoch zeigte sich in keiner Studie ein signifikanter Unterschied.

Eine Übersicht über alle Abbruchgründe aufgrund von UE nach SOC und PT findet sich im separaten Anhang 4-G3. Der häufigste Abbruchgrund im Zolbetuximab-Arm betraf die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (9,4 % der Patienten). Im Kontrollarm war der häufigste Abbruchgrund ebenfalls die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (6,5 % der Patienten). Insgesamt waren die Abbruchraten zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

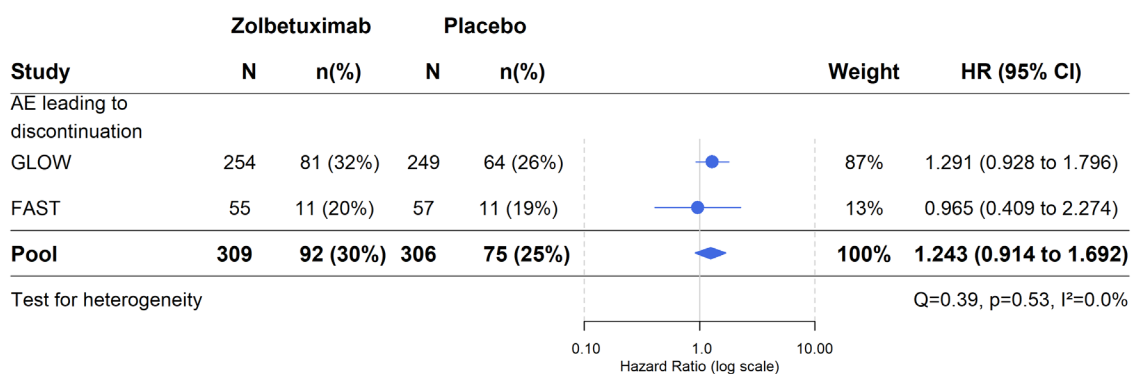


Abbildung 62: *Forest*-Plot der Metaanalyse zum Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)

Quelle: (51)

Studie GLOW

Bis zum finalen Datenschnitt brachen in der Studie GLOW 31,9 % (81/254) der Patienten im Zolbetuximab-Arm vs. 25,7 % (64/249) der Patienten im Kontrollarm die Behandlung aufgrund eines UE ab. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Behandlungsabbruch aufgrund UE war nicht statistisch signifikant (HR: 1,291 (95 %-KI [0,928; 1,796])); $p = 0,1285$).

Eine Übersicht über alle Abbruchgründe aufgrund von UE nach SOC und PT findet sich im separaten Anhang 4-G1. Der häufigste Abbruchgrund sowohl im Zolbetuximab-Arm als auch im Kontrollarm betraf die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (10,6 % bzw. 5,2 % der Patienten) gefolgt von der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ (5,9 % bzw. 4,0 % der Patienten).

KM-Kurven für die Endpunkte ohne statistisch signifikanten Unterschied zum finalen Datenschnitt sowie KM-Kurven für Endpunkte zum primären Datenschnitt sind im separaten Anhang 4-G1 dargestellt.

Studie FAST

Bis zum finalen Datenschnitt brachen in der Studie FAST ein vergleichbarer Anteil an Patienten die Behandlung aufgrund eines UE ab (20,0 % [11/55] der Patienten im Zolbetuximab-Arm vs. 19,3 % [11/57] im Kontrollarm). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Behandlungsabbruch aufgrund UE war nicht statistisch signifikant (HR: 0,965 (95 %-KI [0,409; 2,274]); $p = 0,9320$).

Eine Übersicht über alle Abbruchgründe aufgrund von UE nach SOC und PT findet sich im separaten Anhang 4-G2. Der häufigste Abbruchgrund im Zolbetuximab-Arm betraf die beiden SOC „Allgemeine Beschwerden und Erkrankungen am Verabreichungsort“ und „Untersuchungen“ (jeweils 7,3 % der Patienten). Im Kontrollarm betraf der häufigste Abbruchgrund die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (12,3 % der Patienten).

KM-Kurven für die Endpunkte ohne statistisch signifikanten Unterschied zum finalen Datenschnitt sind im separaten Anhang 4-G2 dargestellt.

Studie SPOTLIGHT (ergänzende Darstellung)

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event-Analyse*), SAF-Population

Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie		(Placebo +) Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie
	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
SPOTLIGHT	125/279 (44,8)	10,8 [6,9; 22,4]	107/278 (38,5)	24,1 [10,4; n. b.]	1,173 [0,905; 1,522] p = 0,2274

Quelle: (54)

SPOTLIGHT: Zolbetuximab+mFOLFOX6 versus Placebo+mFOLFOX6. Finaler Datenschnitt: 08.09.2023

a: Mediane basierend auf der Brookmeyer-Crowley Methode

b: SPOTLIGHT: HR und 95% KI basierend auf stratifiziertem (Region [Asien vs. nicht-Asien], Anzahl der Organe mit Metastasen [0-2 vs. ≥ 3] und vorherige Gastrektomie [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell.

c: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mFOLFOX6: 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. b.: Nicht berechenbar.

Bis zum finalen Datenschnitt vom 08.09.2023 brachen in der Studie SPOTLIGHT 44,8 % (125/279) der Patienten im Zolbetuximab-Arm vs. 38,5 % (107/278) der Patienten im Kontrollarm die Behandlung aufgrund eines UE ab. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Behandlungsabbruch aufgrund UE war nicht statistisch signifikant (HR: 1,173 (95 %-KI [0,905; 1,522]); p = 0,2274).

Eine Übersicht über alle Abbruchgründe aufgrund von UE nach SOC und PT findet sich im separaten Anhang 4-G4. Der häufigste Abbruchgrund im Zolbetuximab-Arm betraf die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (12,9 % der Patienten) gefolgt von der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ (11,8 % der Patienten). Im Kontrollarm betraf der PT „periphere sensomotorische Neuropathie“ und die SOC „Untersuchungen“ die häufigsten Abbruchgründe (jeweils 7,6 % der Patienten). Insgesamt waren die Abbruchraten zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

Zugehörige KM-Kurven sowie KM-Kurven für Endpunkte zum primären Datenschnitt sind im separaten Anhang 4-G4 dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Ergebnisse der Metaanalyse werden zur besseren Übersichtlichkeit zusammen mit den Ergebnissen der Einzelstudien dargestellt. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.4.5 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-85: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“

Studie	Operationalisierung
GLOW	<p>UE wurden, wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 beschrieben, definiert.</p> <p>Die folgenden UEBI waren im Studienbericht <i>a priori</i> definiert und wurden wie folgt operationalisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Übelkeit (<i>Preferred Terms of “nausea”</i>) • Erbrechen (<i>Preferred Terms of „vomiting“ and „retching“</i>) • Abdominalschmerz (<i>Preferred Terms of “abdominal pain, abdominal pain upper, and abdominal pain lower”</i>) • Überempfindlichkeitsreaktionen (<i>Narrow SMQ of „Hypersensitivity“</i>) • Infusionsbedingte Reaktionen (<i>1. Investigator assessed Infusion-related reactions: IRR flagged by investigators; 2. Potential IRR: All AEs that have a start date the same as a study treatment day</i>) • Anämie (<i>Preferred Terms of “anemia and hemoglobin decreased”</i>) • Neutropenie (<i>Preferred Terms of “neutropenia, febrile neutropenia, neutropenic sepsis, and neutrophil count decreased”</i>) <p><u>Erhebung</u></p> <p>TEAE wurden zu jeder Visite unter der Behandlung sowie 30 Tage nach der Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u></p> <p>Angaben zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ erfolgte die Auswertung anhand einer Ereigniszeitanalyse unter Verwendung einer stratifizierten Cox Proportional Hazard Regression und eines stratifizierten Log-Rank Tests auf Basis der SAF-Population. Für Details wird auf Abschnitt 4.2.5.2.3 verwiesen. Differenziert wurde nach Schweregrad (Gesamt, nicht schwere Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse [CTCAE Grad < 3], schwere Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse [CTCAE Grad ≥ 3], schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse). Im Hauptteil des Moduls 4 werden nur KM-Kurven zu Endpunkten gezeigt, welche statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen aufweisen. Die übrigen KM-Kurven sind im separaten Anhang 4-G1 hinterlegt.</p> <p>Dargestellt wird der finale Datenschnitt vom 12.01.2024, welcher die Studienvisiten unter Behandlung sowie Sicherheitsnachbeobachtung, Nachbeobachtungsphase, Langzeit- und Überlebensnachbeobachtung umfasst. Der primäre Datenschnitt vom 07.10.2022 wird ergänzend im separaten Anhang 4-G1 dargestellt.</p>
FAST	<p>UE wurden, wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 beschrieben, definiert.</p> <p>Die folgenden UEBI waren im Studienbericht <i>a priori</i> definiert und wurden wie folgt operationalisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Übelkeit (<i>Preferred Terms of “nausea”</i>) • Erbrechen (<i>Preferred Terms of „vomiting“ and „retching“</i>) • Überempfindlichkeitsreaktionen (<i>Narrow SMQ of „Hypersensitivity“</i>)

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Infusionsbedingte Reaktionen (<i>1. Investigator assessed Infusion-related reactions: IRR flagged by investigators; 2. Potential IRR: All AEs that have a start date the same as a study treatment day</i>) <p><u>Erhebung</u> TEAE wurden zu jeder Visite unter der Behandlung sowie 30 Tage nach der Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u> Angaben zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p><u>Auswertung</u> Die Auswertung erfolgte analog zur Studie GLOW (hier auf Basis der mSAF-Population). Für Details wird auf Abschnitt 4.2.5.2.3 verwiesen. Dargestellt wird der finale Datenschnitt vom 31.01.2019, welcher die Studienvisiten unter Behandlung sowie Sicherheitsnachbeobachtung, Nachbeobachtungsphase und Überlebensnachbeobachtung umfasst.</p>
Metaanalyse	Die Ergebnisse der Studien GLOW und FAST wurden im Rahmen eines statistischen Modells mit festen Effekten metaanalytisch zusammengefasst. Die gepoolten Behandlungseffekte wurden unter Verwendung einer inversen Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte (log(HR)) und Varianzen berechnet. Ergebnisse werden tabellarisch sowie graphisch in Form von Forest Plots dargestellt.
SPOTLIGHT (ergänzende Darstellung)	<p>Die Sicherheit wurde in der Studie SPOTLIGHT analog der Studie GLOW operationalisiert. Die Erhebungszeitpunkte waren ebenfalls identisch.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u> Angaben zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p><u>Auswertung</u> Die Auswertung erfolgte analog zur Studie GLOW. Für Details wird auf Abschnitt 4.2.5.2.3 verwiesen. Dargestellt wird der finale Datenschnitt vom 08.09.2023, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich Sicherheitsnachbeobachtung, Nachbeobachtungsphase, Langzeit- und Überlebensnachbeobachtung beinhaltet. Der primäre Datenschnitt vom 09.09.2022 wird ergänzend im separaten Anhang 4-G4 dargestellt.</p>
<p>Quelle: (26, 27, 60)</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; IRR: Infusionsbedingte Reaktionen; mSAF: <i>modified SAF</i>; SAF: <i>Safety-Analysis-Set</i>; SMQ: <i>Standardised MedDRA Queries</i>; TEAE: Behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UEBI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse.</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GLOW	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
FAST	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Ergänzend dargestellte Studien						
SPOTLIGHT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studien GLOW, FAST und SPOTLIGHT (ergänzend dargestellt) wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. GLOW und SPOTLIGHT wurden doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

Die Studie FAST hatte ein offenes Design, durch das sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation hatten. Die fehlende Verblindung in der Studie FAST hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial, da die Kenntnis der Studienmedikation die Klassifizierung der UE nicht beeinflusst.

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ wurde in der SAF bzw. mSAF-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde jeweils adäquat umgesetzt.

Aus den Studienberichten und den Publikationen ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Das Konzept der UEBI wird angewandt, um das Sicherheitsprofil eines Wirkstoffes oder einer Wirkstoffklasse umfassend zu definieren und zu überwachen. Zu diesem Zweck wurden UEBI spezifisch für Zolbetuximab definiert und werden nachfolgend gesondert betrachtet und analysiert. Aus diesem Grund ist ein vermehrtes Auftreten von UEBI im Vergleich zum Kontrollarm im Rahmen des bereits für Zolbetuximab bekannten Sicherheitsprofils zu erwarten.

4.3.1.3.1.4.5.1 Übelkeit

Tabelle 4-87: Ergebnisse für das UEBI „Übelkeit“ differenziert nach Schweregraden aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event-Analyse*), (m)SAF-Population

Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie		(Placebo +) Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie
	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Metaanalyse					
gesamt	221/309 (71,5)	n. b. ^d	169/306 (55,2)	n. b. ^d	1,799 [1,468; 2,206] p < 0,0001
nicht schwer	213/309 (68,9)	n. b. ^d	167/306 (54,6)	n. b. ^d	1,702 [1,386; 2,091] p < 0,0001
schwer	26/309 (8,4)	n. b. ^d	9/309 (2,9)	n. b. ^d	2,898 [1,337; 6,279] p = 0,0070
schwerwiegend	12/309 (3,9)	n. b. ^d	7/306 (2,3)	n. b. ^d	1,715 [0,672; 4,379] p = 0,2594
Studie GLOW					
gesamt	175/254 (68,9)	0,1 [0,1; 0,4]	125/249 (50,2)	5,5 [2,0; n. b.]	1,961 [1,554; 2,477] p < 0,0001
nicht schwer	168/254 (66,1)	0,1 [0,1; 0,7]	123/249 (49,4)	6,3 [2,3; n. b.]	1,861 [1,470; 2,357] p < 0,0001
schwer	22/254 (8,7)	n. e. [n. b.; n. b.]	6/249 (2,4)	n. e. [n. b.; n. b.]	3,779 [1,532; 9,323] p = 0,0019
schwerwiegend	11/254 (4,3)	n. e. [n. b.; n. b.]	6/249 (2,4)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,833 [0,677; 4,963] p = 0,2263
Studie FAST					
gesamt	46/55 (83,6)	0,0 [0,0; 0,1]	44/57 (77,2)	0,1 [0,1; 0,7]	1,364 [0,898; 2,074] p = 0,1934
nicht schwer	45/55 (81,8)	0,0 [0,0; 0,1]	44/57 (77,2)	0,1 [0,1; 0,7]	1,284 [0,844; 1,955] p = 0,3104
schwer	4/55 (7,3)	n. e. [n. b.; n. b.]	3/57 (5,3)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,396 [0,312; 6,238] p = 0,6608
schwerwiegend	1/55 (1,8)	n. e. [n. b.; n. b.]	1/57 (1,8)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,024 [0,064; 16,373] p = 0,9865
Quelle: (51-53) GLOW: Zolbetuximab + CAPOX versus Placebo + CAPOX. Finaler Datenschnitt: 12.01.2024 FAST: Zolbetuximab + EOX versus EOX. Finaler Datenschnitt: 31.01.2019 Ergebnisse der Metaanalyse basierend auf inverser Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte und Varianzen.					

- a: Mediane basierend auf der Brookmeyer-Crowley Methode
- b: GLOW: HR und 95% KI basierend auf stratifiziertem (Region [Asien vs. nicht-Asien], Anzahl der Organe mit Metastasen [0-2 vs. ≥ 3] und vorherige Gastrektomie [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell.
FAST: HR und 95% KI basierend auf stratifiziertem (Messbarkeit der Erkrankung gemäß RECIST v1.1 zu *Baseline* [messbar vs. nicht messbar]) Cox-Regressionsmodell.
- c: Der p-Wert der Einzelstudien basiert auf einem stratifizierten log-rank Test.
- d: Median aufgrund aggregierter Metaanalyse für diesen Endpunkt nicht berechnet

Abkürzungen: CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; EOX: Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. b.: Nicht berechnet/Nicht berechenbar; n. e: Nicht erreicht; RECIST: *Response Criteria in Solid Tumors*.

4.3.1.3.1.4.5.2 Erbrechen

Tabelle 4-88: Ergebnisse für das UEBI „Erbrechen“ differenziert nach Schweregrad aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event-Analyse*), (m)SAF-Population

Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie		(Placebo +) Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie
	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Metaanalyse					
gesamt	211/309 (68,3)	n. b. ^d	113/306 (36,9)	n. b. ^d	2,879 [2,280; 3,636 p < 0,0001
nicht schwer	202/309 (65,4)	n. b. ^d	109/306 (35,6)	n. b. ^d	2,737 [2,158; 3,471] p < 0,0001
schwer	37/309 (12,0)	n. b. ^d	11/306 (3,6)	n. b. ^d	3,541 [1,806; 6,945] p = 0,0002
schwerwiegend	16/309 (5,2)	n. b. ^d	11/306 (3,6)	n. b. ^d	1,359 [0,624; 2,960] p = 0,4400
Studie GLOW					
gesamt	169/254 (66,5)	0,1 [0,0; 0,7]	79/249 (31,7)	n. e. [17,3; n. b.]	3,345 [2,552; 4,383] p < 0,0001
nicht schwer	161/254 (63,4)	0,5 [0,1; 1,1]	75/249 (30,1)	n. e. [n. b.; n. b.]	3,204 [2,429; 4,226] p < 0,0001
schwer	31/254 (12,2)	n. e. [n. b.; n. b.]	9/249 (3,6)	n. e. [n. b.; n. b.]	3,613 [1,720; 7,591] p = 0,0003
schwerwiegend	15/254 (5,9)	n. e. [n. b.; n. b.]	11/249 (4,4)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,359 [0,624; 2,961] p = 0,4382
Studie FAST					
gesamt	42/55 (76,4)	0,0 [0,0; 0,7]	34/57 (59,6)	1,7 [0,7; 8,1]	1,861 [1,173; 2,952] p = 0,0169
nicht schwer	41/55 (74,5)	0,1 [0,0; 0,7]	34/57 (59,6)	1,7 [0,7; 8,1]	1,763 [1,110; 2,800] p = 0,0306
schwer	6/55 (10,9)	n. e. [n. b.; n. b.]	2/57 (3,5)	n. e. [n. b.; n. b.]	3,225 [0,650; 16,013] p = 0,1298
schwerwiegend	1/55 (1,8)	n. e. [n. b.; n. b.]	0/57 (0,0)	n. e. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,2980
Quelle: (51-53) GLOW: Zolbetuximab + CAPOX versus Placebo + CAPOX. Finaler Datenschnitt: 12.01.2024 FAST: Zolbetuximab + EOX versus EOX. Finaler Datenschnitt: 31.01.2019 Ergebnisse der Metaanalyse basierend auf inverser Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte und Varianzen.					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie		(Placebo +) Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie
	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
<p>a: Mediane basierend auf der Brookmeyer-Crowley Methode</p> <p>b: GLOW: HR und 95% KI basierend auf stratifiziertem (Region [Asien vs. nicht-Asien], Anzahl der Organe mit Metastasen [0-2 vs. ≥ 3] und vorherige Gastrektomie [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell. FAST: HR und 95% KI basierend auf stratifiziertem (Messbarkeit der Erkrankung gemäß RECIST v1.1 zu <i>Baseline</i> [messbar vs. nicht messbar]) Cox-Regressionsmodell.</p> <p>c: Der p-Wert der Einzelstudien basiert auf einem stratifizierten log-rank Test.</p> <p>d: Median aufgrund aggregierter Metaanalyse für diesen Endpunkt nicht berechnet</p> <p>Abkürzungen: CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; EOX: Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. b.: Nicht berechnet/Nicht berechenbar; n. e: Nicht erreicht; RECIST: <i>Response Criteria in Solid Tumors</i>.</p>					

4.3.1.3.1.4.5.3 Abdominalschmerz

Tabelle 4-89: Ergebnisse für das UEBI „Abdominalschmerz“ differenziert nach Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event-Analyse*), SAF-Population

Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie		(Placebo +) Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie
	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Studie GLOW					
gesamt	61/254 (24,0)	n. e. [n. b.; n. b.]	65/249 (26,1)	22,9 [14,9; n. b.]	0,921 [0,649; 1,309] p = 0,6427
nicht schwer	61/254 (24,0)	n. e. [n. b.; n. b.]	63/249 (25,3)	n. e. [22,9; n. b.]	0,958 [0,673; 1,365] p = 0,8094
schwer	1/254 (0,4)	n. e. [n. b.; n. b.]	5/249 (2,0)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,160 [0,018; 1,403] p = 0,0608
schwerwiegend	3/254 (1,2)	n. e.. [n. b.; n. b.]	7/249 (2,8)	n. e. [22,9; n. b.]	0,339 [0,086; 1,345] p = 0,1082
<p>Quelle: (52)</p> <p>GLOW: Zolbetuximab + CAPOX versus Placebo + CAPOX. Finaler Datenschnitt: 12.01.2024</p> <p>a: Mediane basierend auf der Brookmeyer-Crowley Methode</p> <p>b: GLOW: HR und 95% KI basierend auf stratifiziertem (Region [Asien vs. nicht-Asien], Anzahl der Organe mit Metastasen [0-2 vs. ≥ 3] und vorherige Gastrektomie [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell.</p> <p>c: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test.</p> <p>Abkürzungen: CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; EOX: Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. b.: Nicht berechenbar; n. e.: Nicht erreicht; RECIST: <i>Response Criteria in Solid Tumors</i>.</p>					

4.3.1.3.1.4.5.4 Überempfindlichkeitsreaktionen

Tabelle 4-90: Ergebnisse für das UEBI „Überempfindlichkeitsreaktionen“ differenziert nach Schweregrad aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event-Analyse*), (m)SAF-Population

Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie		(Placebo +) Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie
	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Metaanalyse					
gesamt	46/309 (14,9)	n. b. ^d	35/306 (11,4)	n. b. ^d	1,279 [0,817; 2,000] p = 0,2817
nicht schwer	41/309 (13,3)	n. b. ^d	33/306 (10,8)	n. b. ^d	1,218 [0,764; 1,941] p = 0,4065
schwer	7/309 (2,3)	n. b. ^d	4/306 (1,3)	n. b. ^d	1,580 [0,456; 5,473] p = 0,4705
schwerwiegend	7/309 (2,3)	n. b. ^d	3/306 (1,0)	n. b. ^d	2,394 [0,618; 9,270] p = 0,2063
Studie GLOW					
gesamt	39/254 (15,4)	n. e. [n. b.; n. b.]	27/249 (10,8)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,422 [0,868; 2,330] p = 0,1618
nicht schwer	34/254 (13,4)	n. e. [n. b.; n. b.]	25/249 (10,0)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,354 [0,806; 2,275] p = 0,2524
schwer	7/254 (2,8)	n. e. [n. b.; n. b.]	4/249 (1,6)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,580 [0,456; 5,472] p = 0,4664
schwerwiegend	7/254 (2,8)	n. e. [n. b.; n. b.]	3/249 (1,2)	n. e. [n. b.; n. b.]	2,394 [0,618; 9,266] p = 0,1921
Studie FAST					
gesamt	7/55 (12,7)	n. e. [17,1; n. b.]	8/57 (14,0)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,784 [0,272; 2,262] p = 0,6431
nicht schwer	7/55 (12,7)	n. e. [17,1; n. b.]	8/57 (14,0)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,784 [0,272; 2,262] p = 0,6431
schwer	0/55 (0,0)	n. e. [n. b.; n. b.]	0/57 (0,0)	n. e. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.
schwerwiegend	0/55 (0,0)	n. e. [n. b.; n. b.]	0/57 (0,0)	n. e. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.
Quelle: (51-53)					
GLOW: Zolbetuximab + CAPOX versus Placebo + CAPOX. Finaler Datenschnitt: 12.01.2024					
FAST: Zolbetuximab + EOX versus EOX. Finaler Datenschnitt: 31.01.2019					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie		(Placebo +) Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie
	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
<p>Ergebnisse der Metaanalyse basierend auf inverser Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte und Varianzen.</p> <p>a: Mediane basierend auf der Brookmeyer-Crowley Methode</p> <p>b: GLOW: HR und 95% KI basierend auf stratifiziertem (Region [Asien vs. nicht-Asien], Anzahl der Organe mit Metastasen [0-2 vs. ≥ 3] und vorherige Gastrektomie [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell. FAST: HR und 95% KI basierend auf stratifiziertem (Messbarkeit der Erkrankung gemäß RECIST v1.1 zu <i>Baseline</i> [messbar vs. nicht messbar]) Cox-Regressionsmodell.</p> <p>c: Der p-Wert der Einzelstudien basiert auf einem stratifizierten log-rank Test.</p> <p>d: Median aufgrund aggregierter Metaanalyse für diesen Endpunkt nicht berechnet</p> <p>Abkürzungen: CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; EOX: Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. b.: Nicht berechnet/Nicht berechenbar; n. e.: Nicht erreicht; RECIST: <i>Response Criteria in Solid Tumors</i>.</p>					

4.3.1.3.1.4.5.5 Infusionsbedingte Reaktionen

Tabelle 4-91: Ergebnisse für das UEBI „Infusionsbedingte Reaktionen“ differenziert nach Schweregrad aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event-Analyse*), (m)SAF-Population

Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie		(Placebo +) Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie
	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Metaanalyse					
gesamt	122/309 (39,5)	n. b. ^d	52/306 (17,0)	n. b. ^d	2,641 [1,882; 3,706] p < 0,0001
nicht schwer	115/309 (37,2)	n. b. ^d	51/306 (16,7)	n. b. ^d	2,506 [1,777; 3,534] p < 0,0001
schwer	18/309 (5,8)	n. b. ^d	2/306 (0,7)	n. b. ^d	6,444 [1,262; 32,897] p = 0,0251
schwerwiegend	9/309 (2,9)	n. b. ^d	0/306 (0,0)	n. b. ^d	n. b.
Studie GLOW					
gesamt	91/254 (35,8)	n. e. [n. b.; n. b.]	25/249 (10,0)	n. e. [n. b.; n. b.]	4,541 [2,908; 7,092] p < 0,0001
nicht schwer	84/254 (33,1)	n. e. [n. b.; n. b.]	24/249 (9,6)	n. e. [n. b.; n. b.]	4,269 [2,704; 6,738] p < 0,0001
schwer	17/254 (6,7)	n. e. [n. b.; n. b.]	1/249 (0,4)	n. e. [n. b.; n. b.]	16,899 [2,248; 127,02] p = 0,0002
schwerwiegend	9/254 (3,5)	n. e. [n. b.; n. b.]	0/249 (0,0)	n. e. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.
Studie FAST					
gesamt	31/55 (56,4)	3,0 [1,0; n. b.]	27/57 (47,4)	5,1 [2,1; n. b.]	1,256 [0,745; 2,116] p = 0,3965
nicht schwer	31/55 (56,4)	3,0 [1,0; n. b.]	27/57 (47,4)	5,1 [2,1; n. b.]	1,249 [0,741; 2,105] p = 0,4039
schwer	1/55 (1,8)	n. e. [n. b.; n. b.]	1/57 (1,8)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,048 [0,066; 16,757] p = 0,9736
schwerwiegend	0/55 (0,0)	n. e. [n. b.; n. b.]	0/57 (0,0)	n. e. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.
Quelle: (51-53)					
GLOW: Zolbetuximab + CAPOX versus Placebo + CAPOX. Finaler Datenschnitt: 12.01.2024					
FAST: Zolbetuximab + EOX versus EOX. Finaler Datenschnitt: 31.01.2019					

Ergebnisse der Metaanalyse basierend auf inverser Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte und Varianzen.

a: Mediane basierend auf der Brookmeyer-Crowley Methode

b: GLOW: HR und 95% KI basierend auf stratifiziertem (Region [Asien vs. nicht-Asien], Anzahl der Organe mit Metastasen [0-2 vs. ≥ 3] und vorherige Gastrektomie [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell.
FAST: HR und 95% KI basierend auf stratifiziertem (Messbarkeit der Erkrankung gemäß RECIST v1.1 zu *Baseline* [messbar vs. nicht messbar]) Cox-Regressionsmodell.

c: Der p-Wert der Einzelstudien basiert auf einem stratifizierten log-rank Test.

d: Median aufgrund aggregierter Metaanalyse für diesen Endpunkt nicht berechnet

Abkürzungen: CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; EOX: Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. b.: Nicht berechnet/Nicht berechenbar; n. e.: Nicht erreicht; RECIST: *Response Criteria in Solid Tumors*.

4.3.1.3.1.4.5.6 Anämie

Tabelle 4-92: Ergebnisse für das UEBI „Anämie“ differenziert nach Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event-Analyse*), SAF-Population

Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie		(Placebo +) Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie
	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Studie GLOW					
gesamt	93/254 (36,6)	13,4 [7,4; n. b.]	93/249 (37,3)	18,1 [8,4; n. b.]	0,965 [0,723; 1,288] p = 0,8058
nicht schwer	82/254 (32,3)	n. e. [10,4; n. b.]	88/249 (35,3)	22,0 [12,9; n. b.]	0,898 [0,664; 1,215] p = 0,4848
schwer	29/254 (11,4)	n. e. [n. b.; n. b.]	28/249 (11,2)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,920 [0,543; 1,557] p = 0,7573
schwerwiegend	5/254 (2,0)	n. e. [n. b.; n. b.]	6/249 (2,4)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,821 [0,250; 2,696] p = 0,7453
<p>Quelle: (52)</p> <p>GLOW: Zolbetuximab + CAPOX versus Placebo + CAPOX. Finaler Datenschnitt: 12.01.2024</p> <p>a: Mediane basierend auf der Brookmeyer-Crowley Methode</p> <p>b: GLOW: HR und 95% KI basierend auf stratifiziertem (Region [Asien vs. nicht-Asien], Anzahl der Organe mit Metastasen [0-2 vs. ≥ 3] und vorherige Gastrektomie [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell.</p> <p>c: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test.</p> <p>Abkürzungen: CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; EOX: Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. b.: Nicht berechenbar; n. e.: Nicht erreicht; RECIST: <i>Response Criteria in Solid Tumors</i>.</p>					

4.3.1.3.1.4.5.7 Neutropenie

Tabelle 4-93: Ergebnisse für das UEBI „Neutropenie“ differenziert nach Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event-Analyse*), SAF-Population

Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie		(Placebo +) Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie
	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Studie GLOW					
gesamt	119/254 (46,9)	5,1 [3,8; 5,9]	95/249 (38,2)	9,8 [5,8; n. b.]	1,311 [0,998; 1,721] p = 0,0521
nicht schwer	111/254 (43,7)	5,3 [4,2; 20,7]	82/249 (32,9)	n. e.. [9,8; n. b.]	1,405 [1,054; 1,873] p = 0,0200
schwer	44/254 (17,3)	n. e. [n. b.; n. b.]	35/249 (14,1)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,284 [0,820; 2,009] p = 0,2731
schwerwiegend	5/254 (2,0)	n. e. [n. b.; n. b.]	7/249 (2,8)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,709 [0,224; 2,241] p = 0,5558
<p>Quelle: (52)</p> <p>GLOW: Zolbetuximab + CAPOX versus Placebo + CAPOX. Finaler Datenschnitt: 12.01.2024</p> <p>a: Mediane basierend auf der Brookmeyer-Crowley Methode</p> <p>b: GLOW: HR und 95% KI basierend auf stratifiziertem (Region [Asien vs. nicht-Asien], Anzahl der Organe mit Metastasen [0-2 vs. ≥ 3] und vorherige Gastrektomie [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell.</p> <p>c: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test.</p> <p>Abkürzungen: CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; EOX: Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. b.: Nicht berechenbar; n. e.: Nicht erreicht; RECIST: <i>Response Criteria in Solid Tumors</i>.</p>					

4.3.1.3.1.4.5.8 Zusammenfassung der UEBI der Metaanalyse

Bei folgenden UEBI zeigten sich im Rahmen der Metaanalyse unter Einbeziehung der Studien GLOW und FAST Nachteile für die zusätzliche Therapie mit Zolbetuximab:

- „Übelkeit“
 - Gesamt: HR: 1,799 (95 %-KI [1,468; 2,206]); $p < 0,0001$
 - Nicht schwer: HR: 1,702 (95 %-KI [1,386; 2,091]); $p < 0,0001$
 - Schwer: HR: 2,898 (95 %-KI [1,337; 6,279]); $p = 0,0070$
- „Erbrechen“
 - Gesamt: HR: 2,879 (95 %-KI [2,280; 3,636]); $p < 0,0001$
 - Nicht schwer: HR: 2,737 (95 %-KI [2,158; 3,471]); $p < 0,0001$
 - Schwer: HR: 3,541 (95 %-KI [1,806; 6,945]); $p = 0,0002$
- „Infusionsbedingte Reaktionen“
 - Gesamt: HR: 2,641 (95 %-KI [1,882; 3,706]); $p < 0,0001$
 - Nicht schwer: HR: 2,506 (95 %-KI [1,777; 3,534]); $p < 0,0001$
 - Schwer: HR: 6,444 (95 %-KI [1,262; 32,897]); $p = 0,0251$

Die oben genannten UE wurden bereits bei der Darstellung der SOC/PT aufgegriffen und beschrieben. Es ergeben sich keine weiteren signifikanten Effekte im Bereich der UEBI im Vergleich zu den UE gemäß SOC und PT.

Für alle weiteren definierten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen im Rahmen der Metaanalyse.

Da die UEBI „Abdominalschmerz“, „Anämie“ und „Neutropenie“ in der Studie FAST nicht erhoben wurden, konnte für diese UEBI keine Metaanalyse mit der Studie GLOW durchgeführt werden. Es ergab sich bei der Studie GLOW einzig bei dem UEBI „Neutropenie“ (nicht schwer) ein signifikanter Nachteil für die zusätzliche Therapie mit Zolbetuximab.

Die Darstellung der zugehörigen *Forest-Plots* für die UEBI jeglichen Grades erfolgt anhand Abbildung 63 bis Abbildung 66.

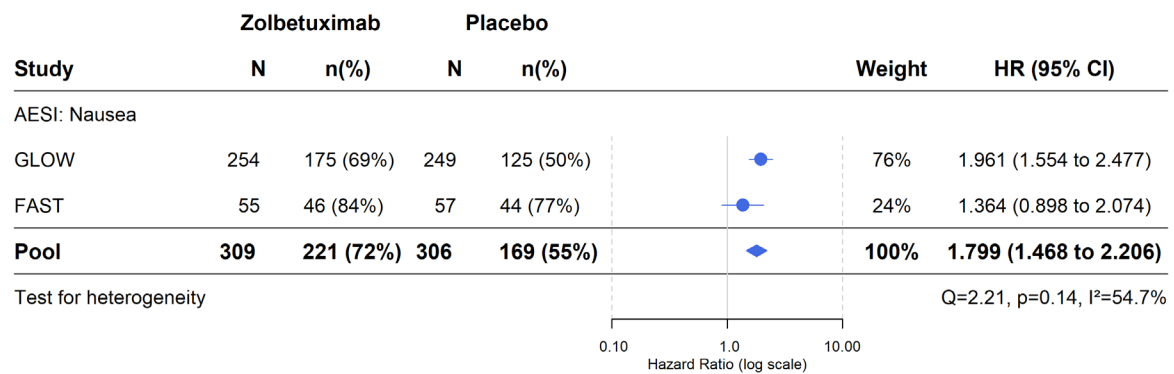


Abbildung 63: *Forest-Plot* der Metaanalyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Übelkeit (Gesamt)“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)

Quelle: (51)

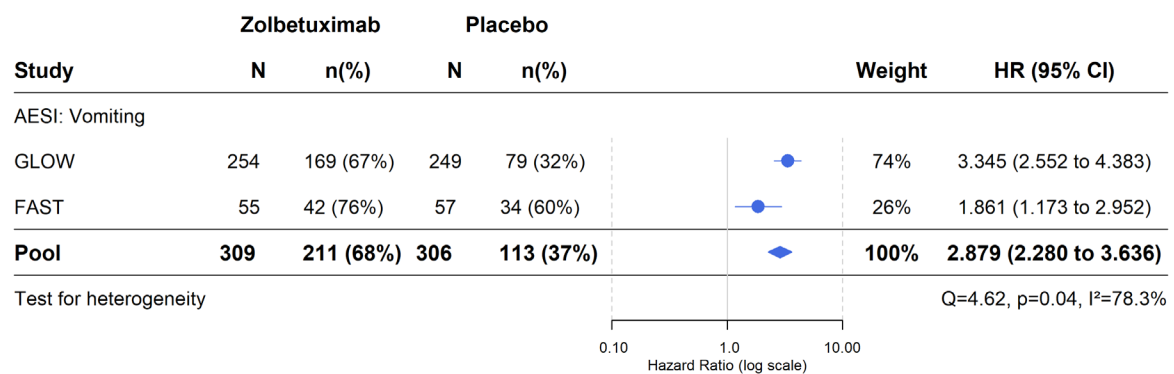


Abbildung 64: *Forest-Plot* der Metaanalyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Erbrechen (Gesamt)“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)

Quelle: (51)

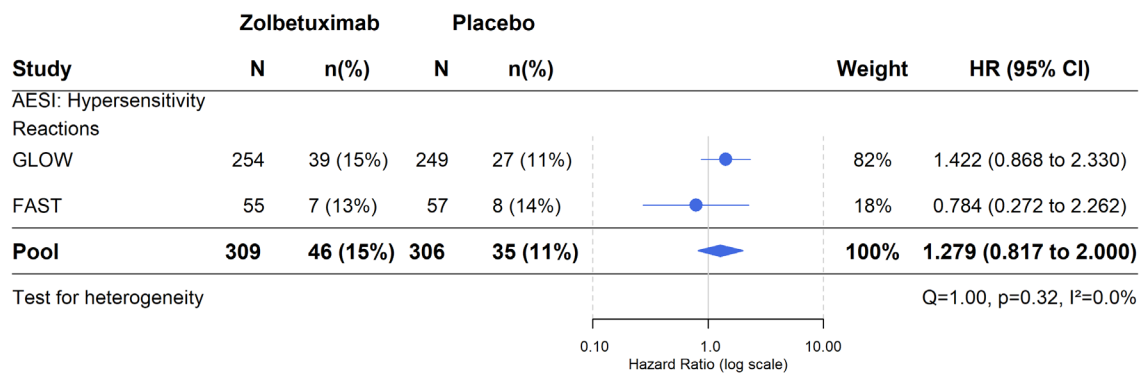


Abbildung 65: *Forest-Plot* der Metaanalyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Überempfindlichkeitsreaktionen (gesamt)“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)

Quelle: (51)

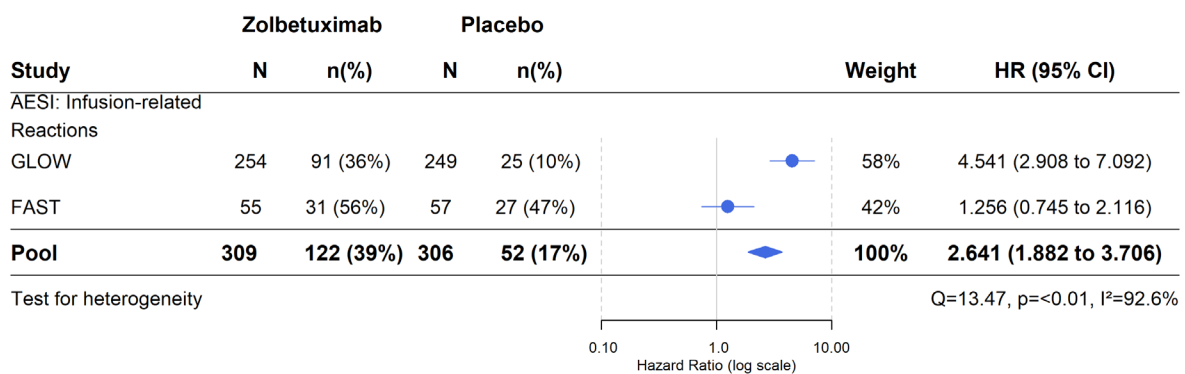


Abbildung 66: *Forest-Plot* der Metaanalyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infusionsbedingte Reaktionen (gesamt)“ (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)

Quelle: (51)

Studie GLOW

Bei folgenden UEBI zeigten sich Nachteile für die Behandlung mit Zolbetuximab + CAPOX in der Studie GLOW:

- „Übelkeit“ (gesamt): HR: 1,961 (95 %-KI [1,554; 2,477]); $p < 0,0001$; „Übelkeit“ (nicht schwer): HR: 1,861 (95 %-KI [1,470; 2,357]); $p < 0,0001$ sowie „Übelkeit“ (schwer): HR: 3,779 (95 %-KI [1,532; 9,323]); $p = 0,0019$.
- „Erbrechen“ (gesamt): HR: 3,345 (95 %-KI [2,552; 4,383]); $p < 0,0001$; „Erbrechen“ (nicht schwer): HR: 3,204 (95 %-KI [2,429; 4,226]); $p < 0,0001$ sowie „Erbrechen“ (schwer): HR: 3,613 (95 %-KI [1,720; 7,591]); $p = 0,0003$.
- „Infusionsbedingte Reaktionen“ (gesamt): HR: 4,541 (95 %-KI [2,908; 7,092]); $p < 0,0001$; „Infusionsbedingte Reaktionen“ (nicht schwer): HR: 4,269 (95 %-KI [2,704; 6,738]); $p < 0,0001$ sowie „Infusionsbedingte Reaktionen“ (schwer): HR: 16,899 (95 %-KI [2,248; 127,02]); $p = 0,0002$.
- „Neutropenie“ (nicht schwer): HR: 1,405 (95 %-KI [1,054; 1,873]); $p = 0,0200$.

Die oben genannten UE wurden bereits bei der Darstellung der SOC/PT aufgegriffen und beschrieben. Es ergeben sich keine weiteren signifikanten Effekte im Bereich der UEBI im Vergleich zu den UE gemäß SOC und PT.

Für alle weiteren in der Studie GLOW definierten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Die zugehörigen KM-Kurven für die statistisch signifikant unterschiedlichen UEBI jeglichen Grades zum finalen Datenschnitt können Abbildung 67 bis Abbildung 69 entnommen werden. Die KM-Kurven für die UEBI unterteilt nach Schweregrad, UEBI jeglichen Grades ohne statistisch signifikanten Unterschied sowie von UEBI zum primären Datenschnitt finden sich im separaten Anhang 4-G1.

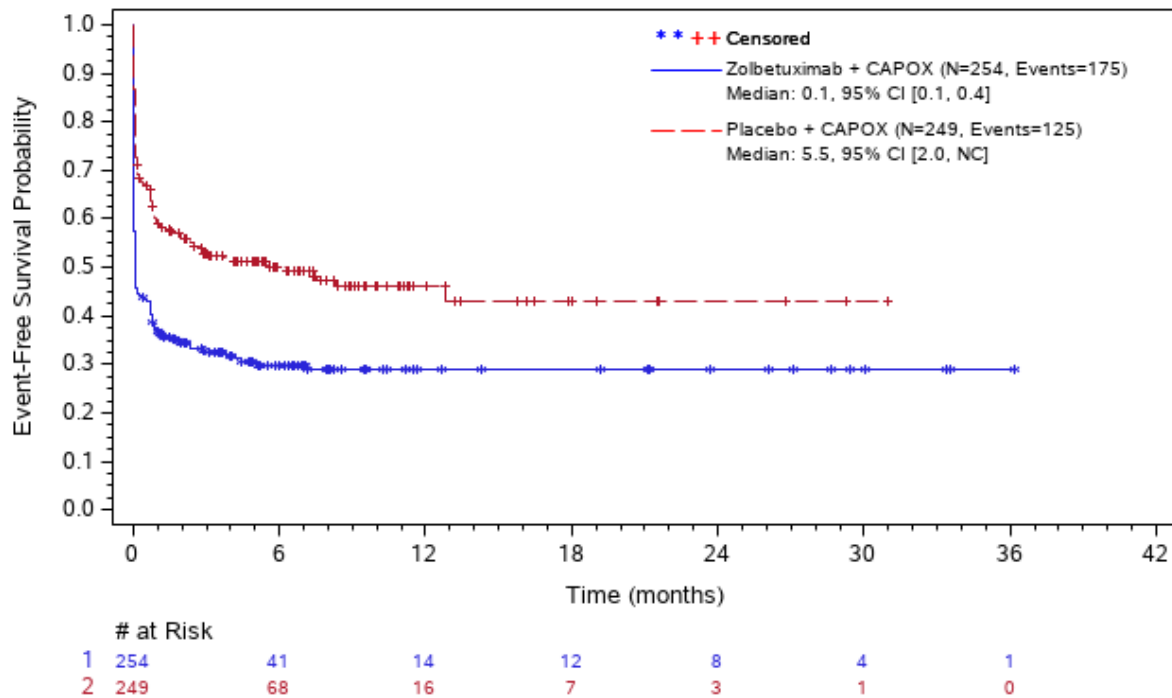


Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Übelkeit – Gesamt“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW (SAF-Population)

Quelle: (52)

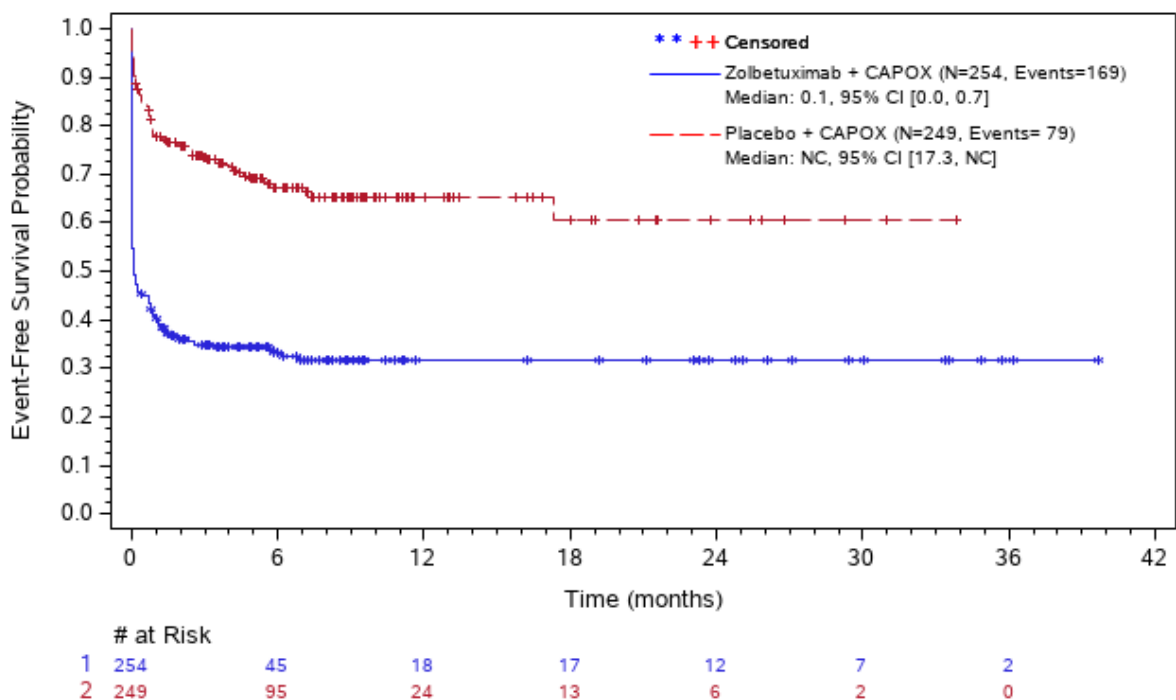


Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Erbrechen – Gesamt“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW (SAF-Population)

Quelle: (52)

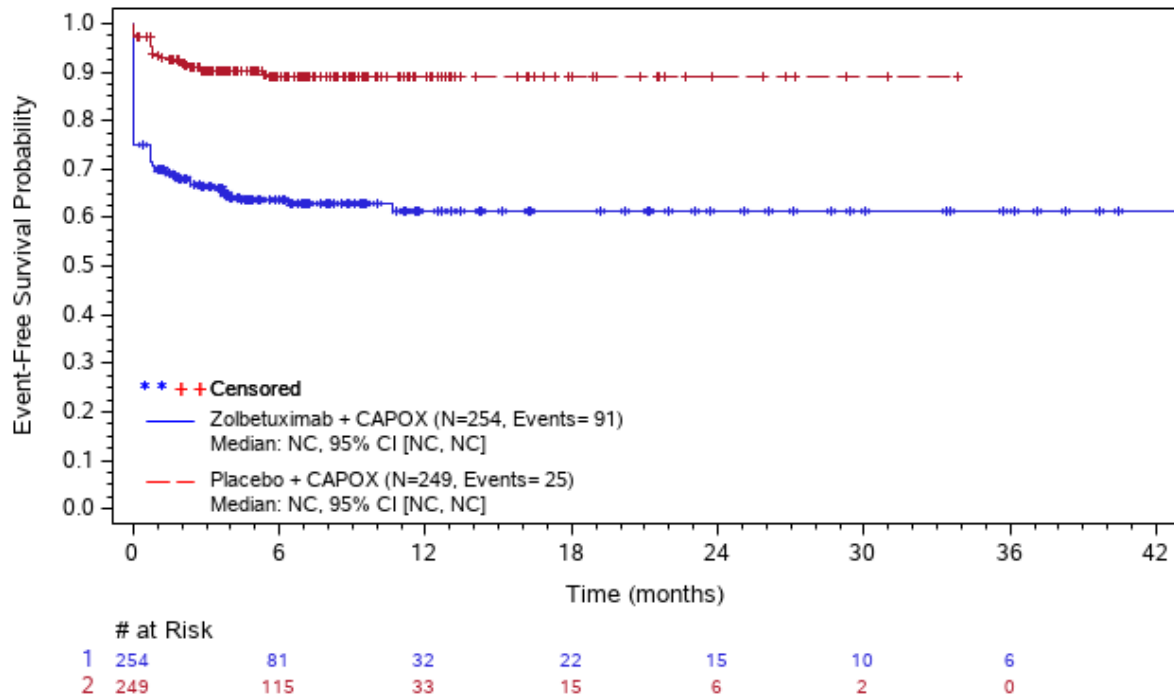


Abbildung 69: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infusionsbedingte Reaktionen – Gesamt“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW (SAF-Population)

Quelle: (52)

Studie FAST

Bei folgenden UEBI zeigten sich Nachteile für die Behandlung mit Zolbetuximab + EOX in der Studie FAST:

- „Erbrechen“ (gesamt): HR: 1,861 (95 %-KI [1,173; 2,952]); p = 0,0169 sowie „Erbrechen“ (nicht schwer): HR: 0,0306 (95 %-KI [1,110; 2,800]); p = 0,0306.

Erbrechen wurde bereits bei der Darstellung der SOC/PT aufgegriffen und beschrieben. Es ergeben sich keine weiteren signifikanten Effekte im Bereich der UEBI im Vergleich zu den UE gemäß SOC und PT.

Für alle weiteren in der Studie FAST definierten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Die zugehörigen KM-Kurven für die statistisch signifikant unterschiedlichen UEBI jeglichen Grades können Abbildung 70 entnommen werden. Die KM-Kurven für die UEBI unterteilt nach Schweregrad sowie die UEBI jeglichen Grades ohne statistisch signifikanten Unterschied finden sich im separaten Anhang 4-G2.

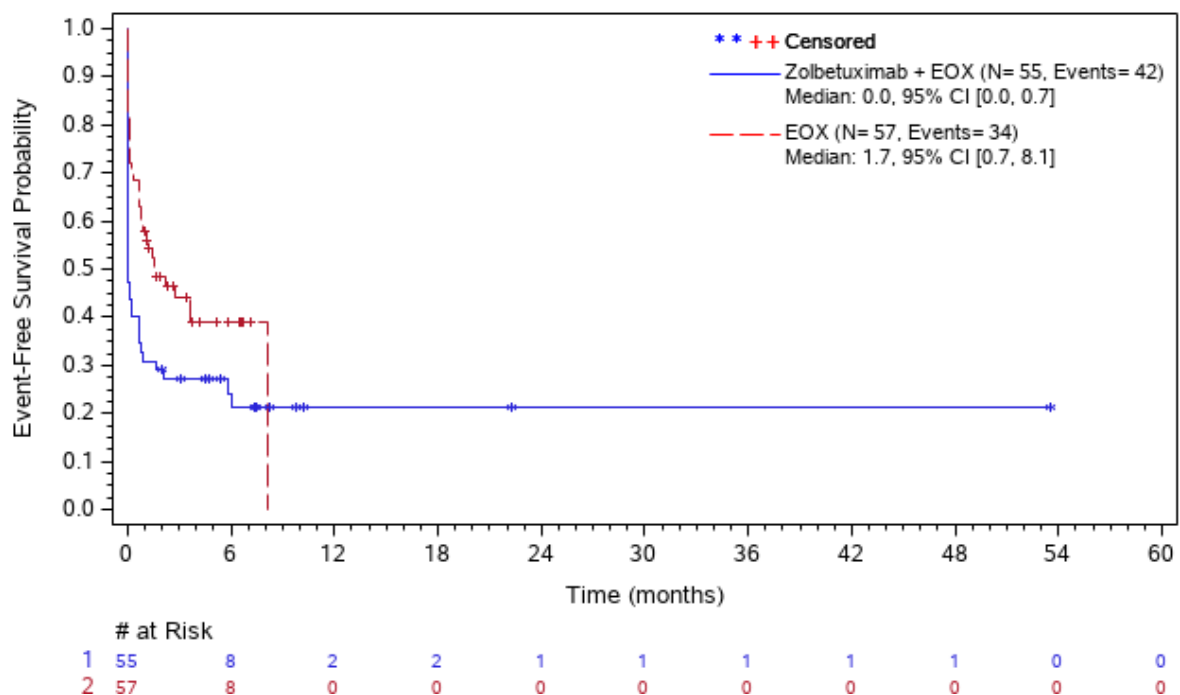


Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Erbrechen – Gesamt“ (finaler Datenschnitt vom 31.01.2019) – Studie FAST (mSAF-Population)

Quelle: (53)

4.3.1.3.1.4.6 Studie SPOTLIGHT (ergänzende Darstellung)

Tabelle 4-94: Ergebnisse für die UEBI aus RCT differenziert nach Schweregrad mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event-Analyse*), SAF-Population

Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie		(Placebo +) Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie
	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Übelkeit					
gesamt	230/279 (82,4)	0,0 [0,0; 0,1]	171/278 (61,5)	2,0 [0,9; 3,0]	2,149 [1,755; 2,630] p < 0,0001
nicht schwer	219/279 (78,5)	0,1 [0,0; 0,2]	168/278 (60,4)	2,1 [1,0; 3,3]	1,962 [1,598; 2,408] p < 0,0001
schwer	45/279 (16,1)	n. e. [n. b.; n. b.]	19/278 (6,8)	n. e. [n. b.; n. b.]	2,514 [1,469; 4,304] p = 0,0005
schwerwiegend	19/279 (6,8)	n. e. [n. b.; n. b.]	12/278 (4,3)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,619 [0,784; 3,344] p = 0,1893
Erbrechen					
gesamt	188/279 (67,4)	0,7 [0,3; 1,4]	103/278 (37,1)	n. e. [16,0; n. b.]	2,834 [2,219; 3,620] p < 0,0001
nicht schwer	175/279 (62,7)	1,2 [0,7; 2,4]	99/278 (35,6)	n. e. [16,6; n. b.]	2,611 [2,033; 3,354] p < 0,0001
schwer	45/279 (16,1)	n. e. [n. b.; n. b.]	17/278 (6,1)	n. e. [n. b.; n. b.]	2,851 [1,629; 4,988] p = 0,0001
schwerwiegend	24/279 (8,6)	n. e. [n. b.; n. b.]	15/278 (5,4)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,713 [0,898; 3,266] p = 0,1004
Abdominalschmerz					
gesamt	99/279 (35,5)	n. e. [22,4; n. b.]	111/278 (39,9)	14,0 [10,7; 18,5]	0,948 [0,721; 1,245] p = 0,6700
nicht schwer	96/279 (34,4)	n. e. [22,4; n. b.]	111/278 (39,9)	14,0 [10,7; 18,5]	0,905 [0,687; 1,191] p = 0,4579
schwer	18/279 (6,5)	n. e. [n. b.; n. b.]	7/278 (2,5)	n. e. [n. b.; n. b.]	2,816 [1,174; 6,754] p = 0,0154
schwerwiegend	5/279 (1,8)	n. e. [n. b.; n. b.]	10/278 (3,6)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,507 [0,173; 1,487] p = 0,2072

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie		(Placebo +) Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie
	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Überempfindlichkeitsreaktionen					
gesamt	61/279 (21,9)	n. e. [n. b.; n. b.]	72/278 (25,9)	36,3 [36,3; n. b.]	0,758 [0,537; 1,068] p = 0,1118
nicht schwer	56/279 (20,1)	n. e. [n. b.; n. b.]	70/278 (25,2)	36,3 [36,3; n. b.]	0,711 [0,499; 1,013] p = 0,0577
schwer	6/279 (2,2)	n. e. [n. b.; n. b.]	3/278 (1,1)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,996 [0,498; 7,997] p = 0,3197
schwerwiegend	4/279 (1,4)	n. e. [n. b.; n. b.]	1/278 (0,4)	n. e. [n. b.; n. b.]	3,994 [0,446; 35,746] p = 0,1803
Infusionsbedingte Reaktionen					
gesamt	125/279 (44,8)	n. e. [5,3; n. b.]	33/278 (11,9)	n. e. [n. b.; n. b.]	5,039 [3,427; 7,409] p < 0,0001
nicht schwer	116/279 (41,6)	n. e. [9,5; n. b.]	32/278 (11,5)	n. e. [n. b.; n. b.]	4,714 [3,182; 6,984] p < 0,0001
schwer	20/279 (7,2)	n. e. [n. b.; n. b.]	2/278 (0,7)	n. e. [n. b.; n. b.]	10,673 [2,494; 45,677] p < 0,0001
schwerwiegend	8/279 (2,9)	n. e. [n. b.; n. b.]	0/278 (0,0)	n. e. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.
Anämie					
gesamt	108/279 (38,7)	26,2 [12,6; n. b.]	107/278 (38,5)	27,4 [11,8; n. b.]	0,971 [0,741; 1,272] p = 0,8388
nicht schwer	102/279 (36,6)	34,3 [13,1; n. b.]	101/278 (36,3)	27,4 [14,6; n. b.]	0,968 [0,732; 1,278] p = 0,8263
schwer	25/279 (9,0)	n. e. [n. b.; n. b.]	26/278 (9,4)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,952 [0,549; 1,651] p = 0,8604
schwerwiegend	5/279 (1,8)	n. e. [n. b.; n. b.]	4/278 (1,4)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,280 [0,343; 4,769] p = 0,7127

Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie		(Placebo +) Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie
	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Neutropenie					
gesamt	187/279 (67,0)	2,0 [1,6; 2,2]	179/278 (64,4)	2,3 [1,9; 3,0]	1,106 [0,900; 1,360] p = 0,3150
nicht schwer	134/279 (48,0)	5,7 [4,3; n. b.]	136/278 (48,9)	5,7 [3,7; n. b.]	0,953 [0,749; 1,212] p = 0,6944
schwer	147/279 (52,7)	3,9 [2,8; 8,5]	131/278 (47,1)	5,9 [3,8; n. b.]	1,185 [0,935; 1,500] p = 0,1496
schwerwiegend	16/279 (5,7)	n. e. [n. b.; n. b.]	8/278 (2,9)	n. e. [n. b.; n. b.]	2,047 [0,876; 4,787] p = 0,0912
Quelle: (54) SPOTLIGHT: Zolbetuximab+mFOLFOX6 versus Placebo+mFOLFOX6. Finaler Datenschnitt: 08.09.2023 a: Mediane basierend auf der Brookmeyer-Crowley Methode b: HR und 95% KI basierend auf stratifiziertem (Region [Asien vs. nicht-Asien], Anzahl der Organe mit Metastasen [0-2 vs. ≥ 3] und vorherige Gastrektomie [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell. c: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mFOLFOX6: 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. b.: Nicht berechenbar; n. e.: Nicht erreicht.					

Bei den folgenden UEBI zeigten sich Nachteile für die Behandlung mit Zolbetuximab + mFOLFOX6 in der Studie SPOTLIGHT:

- „Übelkeit“ (gesamt): HR: 2,149 (95 %-KI [1,755; 2,630]); p < 0,0001; „Übelkeit“ (nicht schwer): HR: 1,962 (95 %-KI [1,598; 2,408]); p < 0,0001 sowie „Übelkeit“ (schwer): HR: 2,514 (95 %-KI [1,469; 4,304]); p = 0,0005.
- „Erbrechen“ (gesamt): HR: 2,834 (95 %-KI [2,219; 3,620]); p < 0,0001; „Erbrechen“ (nicht schwer): HR: 2,611 (95 %-KI [2,033; 3,354]); p < 0,0001 sowie „Erbrechen“ (schwer): HR: 2,851 (95 %-KI [1,629; 4,988]); p = 0,0001.
- „Abdominalschmerz“ (schwer) HR: 2,816 (95 %-KI [1,174; 6,754]); p = 0,0154.
- „Infusionsbedingte Reaktionen“ (gesamt): HR: 5,039 (95 %-KI [3,427; 7,409]); p < 0,0001; „Infusionsbedingte Reaktionen“ (nicht schwer): HR: 4,714 (95 %-KI [3,182; 6,984]); p < 0,0001 sowie „Infusionsbedingte Reaktionen“ (schwer): HR: 10,673 (95 %-KI [2,494; 45,677]); p < 0,0001.

Für alle weiteren in der Studie SPOTLIGHT definierten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Die KM-Kurven für die UEBI unterteilt nach Schweregrad, UEBI jeglichen Grades sowie von UEBI zum primären Datenschnitt finden sich im separaten Anhang 4-G4.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Ergebnisse der Metaanalyse werden zur besseren Übersichtlichkeit zusammen mit den Ergebnissen der Einzelstudien dargestellt. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.4.7 Ergänzende Analysen zu Übelkeit und Erbrechen

Wie aus den Abschnitten 4.3.1.3.1.4.7.1 bis 4.3.1.3.1.4.7.4 hervorgeht, äußert sich das UE-Profil von Zolbetuximab hauptsächlich in einem erhöhten Auftreten von Übelkeit und Erbrechen insbesondere zu Beginn der Behandlung. Mit CLDN18.2 ist Zolbetuximab spezifisch auf eine Zielstruktur im Bereich des Magens gerichtet (siehe Details dazu im vorliegenden Modul 2). Ein häufigeres Auftreten von gastrointestinalen UE ist folglich nicht unerwartet.

Im Nachfolgenden wird das Sicherheitsprofil von Zolbetuximab diesbezüglich genauer charakterisiert und eingeordnet.

4.3.1.3.1.4.7.1 Übelkeit und Erbrechen treten nur temporär auf

Bei Übelkeit handelt es sich um temporäre UE von überwiegend kurzer Dauer. Die mediane Dauer jeglicher aufgetretenen Ereignisse über alle Patienten hinweg betrug im Interventionsarm der Studie GLOW drei Tage und war damit kürzer als im Vergleichsarm (sieben Tage). Da gleichzeitig insgesamt mehr Ereignisse im Interventionsarm aufgetreten waren, lassen die Daten den Rückschluss zu, dass spezifisch auf Zolbetuximab zurückzuführende Übelkeit kürzer andauerte als jene, die auf eine alleinige Chemotherapie zurückzuführen war. Eine Analyse im Rahmen des Zulassungsverfahrens ergab, dass sich das Erbrechen unter Zolbetuximab im Median innerhalb eines Tages auflöste (1, 57). Es traten keine Ereignisse vom Grad 4 oder 5 auf.

Tabelle 4-95: Anzahl und Dauer dokumentierter unerwünschter Ereignisse einer Übelkeit in der Studie GLOW

Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie N = 254				Placebo + Chemotherapie N = 249			
	Jegliche Übelkeit		Schwere Übelkeit		Jegliche Übelkeit		Schwere Übelkeit	
	Anzahl Ereignisse n	Dauer (Tage) Median (IQR)	Anzahl Ereignisse n	Dauer (Tage) Median (IQR)	Anzahl Ereignisse n	Dauer (Tage) Median (IQR)	Anzahl Ereignisse n	Dauer (Tage) Median (IQR)
GLOW	478	3,0 (1,0- 10,0)	20	8,0 (6,0- 12,5)	261	7,0 (3,0- 12,0)	7	6,0 (4,0- 15,0)

Quelle: (51-53, 64)
GLOW: Zolbetuximab + CAPOX versus Placebo + CAPOX. Finaler Datenschnitt: 12.01.2024
Abkürzungen: CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; IQR: Interquartilsabstand (*Interquartile Range*)

4.3.1.3.1.4.7.2 Übelkeit und Erbrechen treten besonders zu Beginn auf und nehmen im Laufe der Behandlung deutlich ab

Die insgesamt erhöhte Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen ist auf ein verstärktes Auftreten vor allem zu Behandlungsbeginn (Tag 1) mit Zolbetuximab zurückzuführen. Danach nahm sie deutlich ab (Abbildung 71 und Abbildung 72). Ereignisse vom Schweregrad 3 treten sowohl für Übelkeit als auch Erbrechen im Gesamtkontext deutlich seltener auf und sind überwiegend nicht wiederkehrend (Abbildung 73 und Abbildung 74)

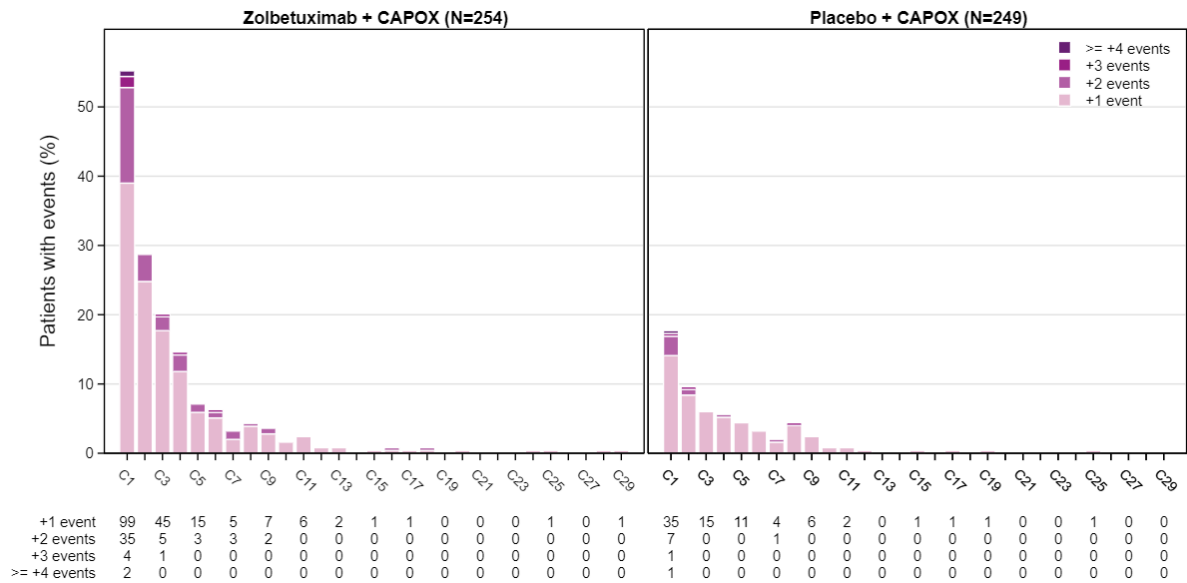


Abbildung 71: Inzidenz des Auftretens von Erbrechen nach Zeitintervall je Zyklus ab Randomisierung (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW (SAF-Population)

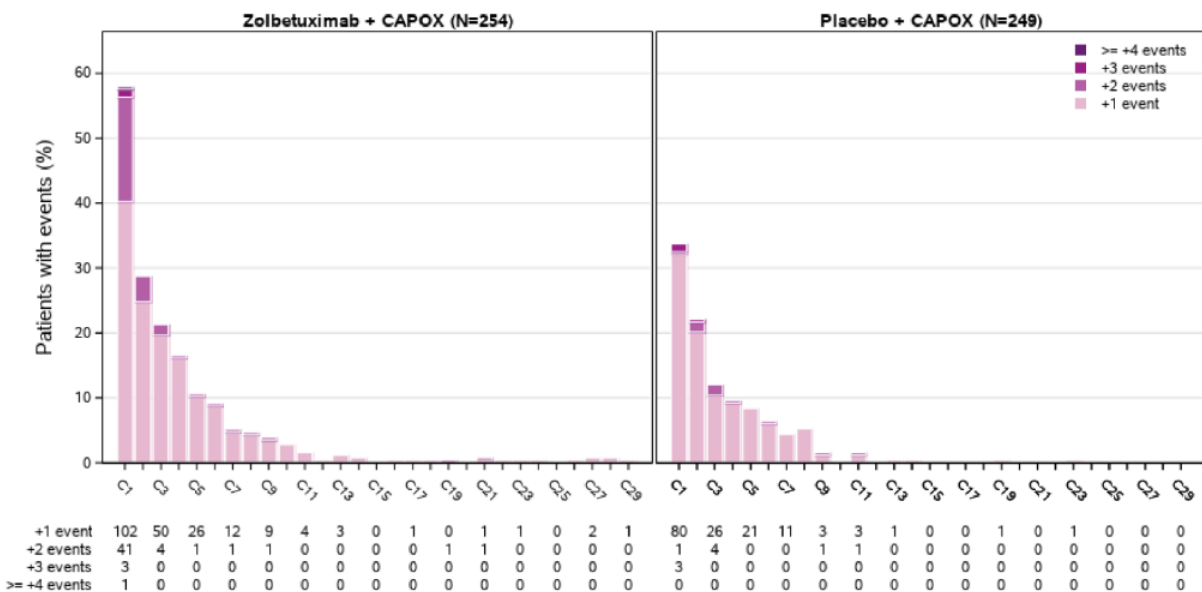


Abbildung 72: Inzidenz des Auftretens von Übelkeit nach Zeitintervall je Zyklus ab Randomisierung (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW (SAF-Population)

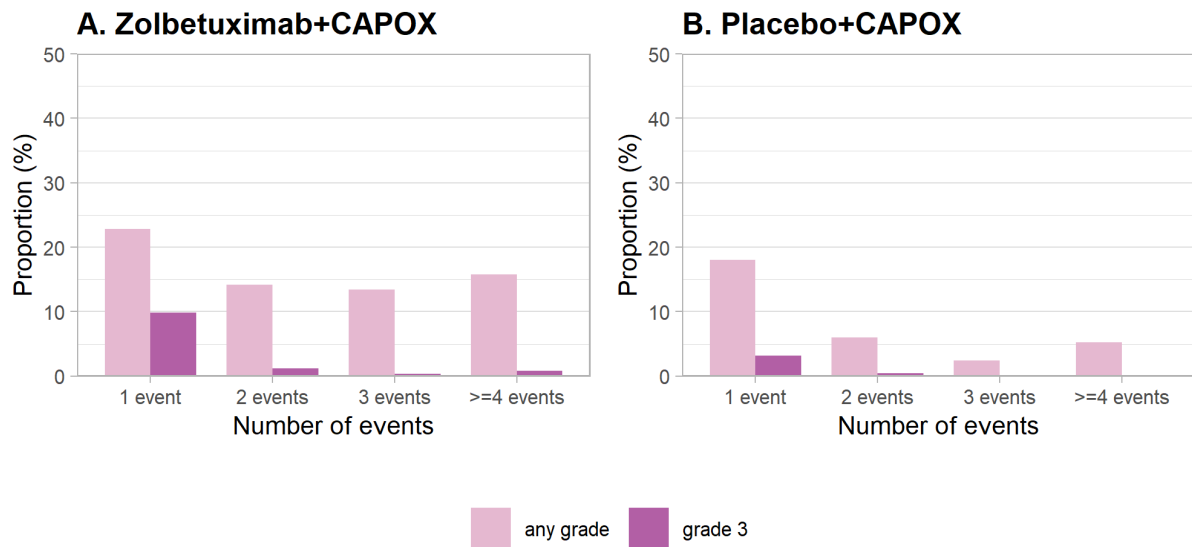


Abbildung 73: Wiederauftreten von Erbrechen in der Studie GLOW

A: Interventionsarm. B: Vergleichsarm. Die Abbildung zeigt die Anteile an Patienten, für die im Studienverlauf das Unerwünschte Ereignis Erbrechen einmal, zweimal, dreimal oder mindestens viermal dokumentiert wurde, stratifiziert nach Studienarm. Es wurden keine Ereignisse > Grad 3 beobachtet. Anteile basierend auf dem SAF.

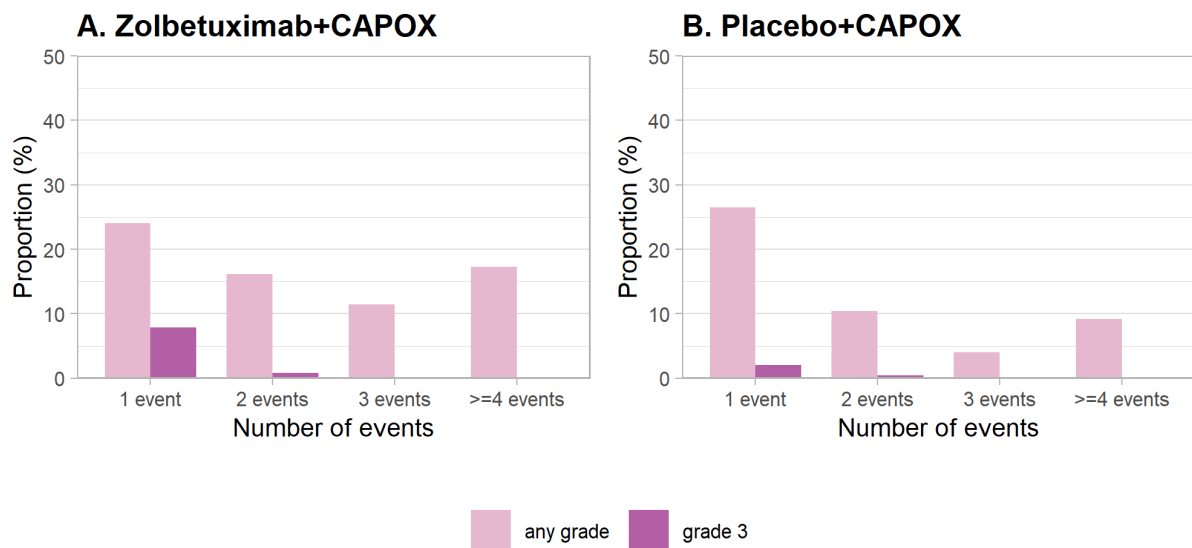


Abbildung 74: Wiederauftreten von Übelkeit in der Studie GLOW

A: Interventionsarm. B: Vergleichsarm. Die Abbildung zeigt die Anteile an Patienten, für die im Studienverlauf das Unerwünschte Ereignis Übelkeit einmal, zweimal, dreimal oder mindestens viermal dokumentiert wurde, stratifiziert nach Studienarm. Es wurden keine Ereignisse > Grad 3 beobachtet. Anteile basierend auf dem SAF.

4.3.1.3.1.4.7.3 Risiko für weitere UE vergleichbar zur Standardtherapie – keine zusätzliche Komplexität des UE-Profil durch Zugabe von Zolbetuximab

Der im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.2 beschriebene Nachteil zuungunsten von Zolbetuximab in der Gesamtrate der schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) ist auf das erhöhte Auftreten von Übelkeit und Erbrechen zurückzuführen. Eine ergänzende Analyse zeigt, dass das Risiko für ein erstes Auftreten sämtlicher weiterer schwerer UE ohne Berücksichtigung von Übelkeit und Erbrechen mit der bisherigen Standardtherapie vergleichbar ist (Tabelle 4-96 mittlere Spalte).

Exkludiert man nur jene UE (CTCAE Grad ≥ 3), die Übelkeit und Erbrechen zuzuordnen sind und die an Tag 1 der Behandlung (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4.7.2) auftraten, ergibt sich analog kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen (Tabelle 4-96 rechte Spalte).

Da es sich bei Übelkeit und Erbrechen zudem um bereits bekannte UE der eingesetzten Chemotherapien im Anwendungsgebiet handelt (65-68), wird die Komplexität des Nebenwirkungsprofils durch die Kombination mit Zolbetuximab nicht zusätzlich gesteigert.

Tabelle 4-96: *Hazard Ratios* für die Zeit bis auf Auftreten eines ersten schweren UE, Gesamt und ohne Berücksichtigung von Übelkeit und Erbrechen

Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie		
	HR ^a [95 %-KI] p-Wert ^b		
	Schwere UE	Schwere UE ohne Übelkeit und Erbrechen	Schwere UE ohne Übelkeit und Erbrechen an Tag 1 der Behandlung
Metaanalyse	1,221 [1,009; 1,478] p = 0,0404	1,061 [0,872; 1,290] p = 0,5545	1,145 [0,943; 1,391] p = 0,1707
GLOW	1,229 [0,997; 1,515] p = 0,0575	1,040 [0,840; 1,246] p = 0,7282	1,122 [0,908; 1,386] p = 0,2905
FAST	1,182 [0,741; 1,884] p = 0,4835	1,180 [0,720; 1,936] p = 0,5021	1,278 [0,784; 2,083] p = 0,3179

Quelle: (51-53, 64)

GLOW: Zolbetuximab + CAPOX versus Placebo + CAPOX. Finaler Datenschnitt: 12.01.2024

FAST: Zolbetuximab + EOX versus EOX. Finaler Datenschnitt: 31.01.2019

Ergebnisse der Metaanalyse basierend auf inverser Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte und Varianzen.

a: GLOW: HR und 95% KI basierend auf stratifiziertem (Region [Asien vs. nicht-Asien], Anzahl der Organe mit Metastasen [0-2 vs. ≥ 3] und vorherige Gastrektomie [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell.
FAST: HR und 95% KI basierend auf stratifiziertem (Messbarkeit der Erkrankung gemäß RECIST v1.1 zu *Baseline* [messbar vs. nicht messbar]) Cox-Regressionsmodell.

b: Der p-Wert der Einzelstudien basiert auf einem stratifizierten log-rank Test.

Abkürzungen: CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; EOX: Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; RECIST: *Response Criteria in Solid Tumors*; UE: Unerwünschtes Ereignis.

4.3.1.3.1.4.7.4 Prophylaxe und Management von Übelkeit und Erbrechen

Klinische Routine und leitliniengerechter Standard beim vorliegenden Nebenwirkungsprofil ist eine antiemetische Prophylaxe. Für hochemetogene Substanzen ist eine Routineprophylaxe aus Dexamethason, Neurokinin-1 (NK-1)- und 5-Hydroxytryptamin₃ (5-HT₃)-Rezeptorantagonisten sowie ggf. Olanzapin in den Leitlinien vorgesehen.

Auf die Nutzung von Steroiden, NK-1- und 5-HT₃-Rezeptorantagonisten sowie anderer Arzneimittel im Rahmen einer Prämedikation wird in der Fachinformation von Zolbetuximab explizit hingewiesen (1). Darüber hinaus werden dem Behandler weitere Hinweise (Reduktion der Infusionsrate, Infusionsunterbrechung, etc.) an die Hand gegeben (siehe Tabelle 4-97).

Mit diesem Maßnahmenpaket und insbesondere einer adäquaten antiemetischen Prophylaxe kann Übelkeit und Erbrechen gelindert oder im Optimalfall sogar verhindert werden.

Tabelle 4-97: Dosisanpassungen für Zolbetuximab gemäß Fachinformation

Nebenwirkung	Schweregrad ^a	Dosisanpassung
Übelkeit	Grad 2 oder 3	Infusion bis Besserung zu Grad ≤ 1 unterbrechen und dann verbleibende Infusion bei verringerter Infusionsrate fortsetzen.
Erbrechen	Grad 4	Dauerhaft absetzen.
	Grad 2 oder 3	Infusion bis Besserung zu Grad ≤ 1 unterbrechen und dann verbleibende Infusion bei verringerter Infusionsrate fortsetzen.

Quelle: (1)
a: Die Toxizität wurde gemäß National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.03 (Allgemeine Terminologie-Kriterien für unerwünschte Ereignisse des nationalen Krebsinstituts der USA, Version 4.03, NCI-CTCAE v4.03) eingestuft, wobei Grad 1 leicht, Grad 2 moderat, Grad 3 schwer und Grad 4 lebensbedrohlich bedeutet

Zusammenfassung

Die Mehrheit der aufgetretenen Nebenwirkungen spiegelt das bereits bekannte Nebenwirkungsprofil der eingesetzten Chemotherapien wider. Durch die zusätzliche Gabe von Zolbetuximab kommt es zum Teil zu erhöhten Raten dieser Nebenwirkungen, jedoch wird die Komplexität des Nebenwirkungsprofils durch die Kombination nicht zusätzlich gesteigert. Die beobachteten Nebenwirkungen sind (aufgrund der zielgerichteten Wirkung von Zolbetuximab nicht unerwartet) hauptsächlich im gastrointestinalen Bereich lokalisiert und die beobachteten Ergebnisse der Gesamt UE, insbesondere der schweren UE, sind den Ereignissen Übelkeit und Erbrechen zu attribuieren. Übelkeit war mit einer medianen Dauer von drei Tagen ein temporäres UE. Episoden von Erbrechen lösten sich im Median innerhalb des gleichen Tages wieder auf. Darüber hinaus traten diese UE vor allem im ersten Behandlungszyklus auf, in folgenden Zyklen nahm die Inzidenz ab. Übelkeit und Erbrechen sind im AWG bekannte und handhabbare Nebenwirkungen, die sich mit antiemetischer Prophylaxe mildern oder sogar verhindern lassen können.

4.3.1.3.1.4.8 Fazit zur Endpunktkategorie Sicherheit

Für UE mit CTCAE Grad ≥ 3 lagen statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Zolbetuximab vor (HR: 1,221 (95 %-KI [1,009; 1,478]), $p = 0,0404$). Zusatzanalysen zeigten, dass der beobachtete Effekt durch das frühe Auftreten der UE Übelkeit und Erbrechen bedingt war und alle weiteren schweren UE zwischen Interventions- und Vergleichsarm ausgeglichen waren. Für SUE sowie für Abbrüche aufgrund von UE wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt. Es zeigten sich lediglich vereinzelte Unterschiede bei den schweren und schwerwiegenden UE nach SOC und PT sowie den UE BI. Letztere waren überwiegend von nicht schwerer Ausprägung. Übelkeit war mit einer medianen Dauer von drei Tagen ein temporäres UE. Episoden von Erbrechen lösten sich im Median innerhalb des gleichen Tages wieder auf. Darüber hinaus traten diese UE vor allem im ersten Behandlungszyklus auf, in folgenden Zyklen nahm die Inzidenz ab. Übelkeit und Erbrechen sind im AWG bekannte und handhabbare Nebenwirkungen, die sich mit antiemetischer Prophylaxe mildern oder sogar verhindern lassen können.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-98: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen in den Studien GLOW, FAST und SPOTLIGHT (ergänzende Darstellung) sowie in der Metaanalyse der Studien GLOW und FAST

Endpunkt Studie	Altersgruppe 1 ^a	Altersgruppe 2 ^b	Geschlecht ^c	Ethnische Zugehörigkeit ^d	Rauchgewohnheiten ^e	Region ^f	Anzahl der Organe mit Metastasen ^g	Vorherige Gastrektomie ^h	Histologie ⁱ	Tumorlokalisation 1 ^j	Tumorlokalisation 2 ^k	Tumorlokalisation 3 ^l	Land ⁿ
Mortalität													
Gesamtüberleben													
Studie GLOW	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	n. d.
Studie FAST	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	n. d.	○	○	○	○	○	○	n. d.
Metaanalyse GLOW/FAST	○	○	○	○	n. d.	○	○	○	○	○	○	○	n. d.
Studie SPOTLIGHT (ergänzende Darstellung)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	n. d.
Morbidität													
Progressionsfreies Überleben													
Studie GLOW	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	n. d.
Studie FAST	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	n. d.	○	○	○	○	○	○	n. d.
Metaanalyse GLOW/FAST	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n. d.
Studie SPOTLIGHT (ergänzende Darstellung)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	n. d.
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30													
Studie GLOW	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Studie FAST	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	n. d.	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Metaanalyse GLOW/FAST	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Studie SPOTLIGHT (ergänzende Darstellung)	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Altersgruppe 1^a	Altersgruppe 2^b	Geschlecht^c	Ethnische Zugehörigkeit^d	Rauchgewohnheiten^e	Region^f	Anzahl der Organe mit Metastasen^g	Vorherige Gastrektomie^h	Histologieⁱ	Tumorlokalisation 1^j	Tumorlokalisation 2^k	Tumorlokalisation 3^l	Landⁿ
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25													
Studie GLOW	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Studie FAST	Endpunkt nicht erhoben												
Metaanalyse GLOW/FAST	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Studie SPOTLIGHT (ergänzende Darstellung)	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-STO22													
Studie GLOW (Nur Belching Skala)	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Studie FAST	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	n. d.	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Metaanalyse GLOW/FAST	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Studie SPOTLIGHT (ergänzende Darstellung)	Endpunkt nicht erhoben												
Schmerzintensität anhand der NRS													
Studie GLOW	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Studie FAST	Endpunkt nicht erhoben												
Metaanalyse GLOW/FAST	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Studie SPOTLIGHT (ergänzende Darstellung)	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
EQ-5D VAS													
Studie GLOW	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Studie FAST	Endpunkt nicht erhoben												
Metaanalyse GLOW/FAST	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Studie SPOTLIGHT (ergänzende Darstellung)	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Altersgruppe 1 ^a	Altersgruppe 2 ^b	Geschlecht ^c	Ethnische Zugehörigkeit ^d	Rauchgewohnheiten ^e	Region ^f	Anzahl der Organe mit Metastasen ^g	Vorherige Gastrektomie ^h	Histologie ⁱ	Tumorlokalisation 1 ^j	Tumorlokalisation 2 ^k	Tumorlokalisation 3 ^l	Land ^m
Gesundheitsbezogene Lebensqualität													
QoL anhand des EORTC QLQ-C30													
Studie GLOW	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Studie FAST	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	n. d.	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Metaanalyse GLOW/FAST	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Studie SPOTLIGHT (ergänzende Darstellung)	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Sicherheit													
Unerwünschte Ereignisse inkl. UE nach SOC/PT													
Studie GLOW	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Studie FAST	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	n. d.	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Metaanalyse GLOW/FAST	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Studie SPOTLIGHT (ergänzende Darstellung)	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Altersgruppe 1 ^a	Altersgruppe 2 ^b	Geschlecht ^c	Ethnische Zugehörigkeit ^d	Rauchgewohnheiten ^e	Region ^f	Anzahl der Organe mit Metastasen ^g	Vorherige Gastrektomie ^h	Histologie ⁱ	Tumorklassifikation 1 ^j	Tumorklassifikation 2 ^k	Tumorklassifikation 3 ^l	Land ⁿ
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) UE inkl. schwere UE nach SOC/PT													
Studie GLOW	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Studie FAST	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	n. d.	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Metaanalyse GLOW/FAST	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Studie SPOTLIGHT (ergänzende Darstellung)	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Schwerwiegende UE inkl. SUE nach SOC/PT													
Studie GLOW	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Studie FAST	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	n. d.	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Metaanalyse GLOW/FAST	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Studie SPOTLIGHT (ergänzende Darstellung)	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE													
Studie GLOW	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Studie FAST	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	n. d.	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Metaanalyse GLOW/FAST	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Studie SPOTLIGHT (ergänzende Darstellung)	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI)													
Studie GLOW	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Studie FAST	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	n. d.	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Metaanalyse GLOW/FAST	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Studie SPOTLIGHT (ergänzende Darstellung)	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Altersgruppe 1 ^a	Altersgruppe 2 ^b	Geschlecht ^c	Ethnische Zugehörigkeit ^d	Rauchgewohnheiten ^e	Region ^f	Anzahl der Organe mit Metastasen ^g	Vorherige Gastrektomie ^h	Histologie ⁱ	Tumorlokalisation 1 ^j	Tumorlokalisation 2 ^k	Tumorlokalisation 3 ^l	Land ⁿ
<p>Quelle: (24-27, 49)</p> <ul style="list-style-type: none"> •: <i>A priori</i> geplante Subgruppenanalyse. ○: <i>Post hoc</i> geplante Subgruppenanalyse. n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt <p>a: Altersgruppe 1 (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)</p> <p>b: Altersgruppe 2 (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre); In die Studie FAST wurde lediglich 1 Patienten > 75 Jahre eingeschlossen, sodass die Subgruppenkategorie „>75 Jahre“ für die Metaanalyse nicht berechenbar ist. Für die Einzelstudie FAST konnte die Subgruppenanalyse nicht durchgeführt werden.</p> <p>c: Geschlecht (männlich, weiblich)</p> <p>d: Ethnische Zugehörigkeit (Kaukasisch, Asiatisch); In die Studie FAST wurden keine Patienten eingeschlossen, die aus Asien stammen, sodass die Subgruppenkategorie „Asiatisch“ Metaanalyse nicht berechenbar ist. Für die Einzelstudie FAST konnte die Subgruppenanalyse nicht durchgeführt werden.</p> <p>e: Rauchgewohnheiten (aktuell, früher, nie)</p> <p>f: Region (Asien, Nicht-Asien); In die Studie FAST wurden keine Patienten eingeschlossen, die aus Asien stammen, sodass die Subgruppenkategorie „Asien“ für die Metaanalyse nicht berechenbar ist. Für die Einzelstudie FAST konnte die Subgruppenanalyse nicht durchgeführt werden.</p> <p>g: Anzahl der Organe mit Metastasen (0-2, ≥ 3)</p> <p>h: Vorherige Gastrektomie, total oder partiell (ja, nein)</p> <p>i: Histologie (diffus, intestinal, gemischt/andere)</p> <p>j: Tumorlokalisation 1 (Magen, GEJ)</p> <p>k: Tumorlokalisation 2 (Magen proximal, Magen distal)</p> <p>l: Tumorlokalisation 3 (GEJ proximal, GEJ distal)</p>													

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Altersgruppe 1 ^a	Altersgruppe 2 ^b	Geschlecht ^c	Ethnische Zugehörigkeit ^d	Rauchgewohnheiten ^e	Region ^f	Anzahl der Organe mit Metastasen ^g	Vorherige Gastrektomie ^h	Histologie ⁱ	Tumorlokalisation 1 ^j	Tumorlokalisation 2 ^k	Tumorlokalisation 3 ^l	Land ⁿ
n: Land: (Japan, nicht Japan); (China, nicht China)													
Abkürzungen: CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; EORTC QLQ-C30: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i> (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 Items); EORTC QLQ-OG25: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Oesophago-Gastric Module 25</i> ; EORTC QLQ-STO22: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Stomach 22</i> ; EQ-5D-5L: <i>European Quality of Life Five-Domain Scale-Five-Level Scale</i> ; GEJ: Gastroösophagealer Übergang; n. d.: Nicht durchgeführt; NRS: Numerische Bewertungsskala; QoL: <i>Quality of Life</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> ; UEBI : Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; VAS: <i>Visual Analogue Scale</i> .													

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-99 bis Tabelle 4-100 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Im Folgenden werden für die Metaanalyse der beiden Studien GLOW und FAST, sowie für die Einzelstudien GLOW und FAST, insofern keine Metaanalyse durchführbar war, die Interaktionsterme je Endpunkt für die Subgruppenanalysen und die Darstellung der Subgruppenkategorien bei statistisch signifikanten ($p < 0,05$) Interaktionstermen dargestellt. KM-Kurven zu den Subgruppenergebnissen der Einzelstudien finden sich im separaten Anhang 4-G1 bzw. 4-G2. Da die Studie SPOTLIGHT nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird, werden die Subgruppenanalysen ausschließlich im separaten Anhang 4-G4 dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

4.3.1.3.2.1 Interaktions-p-Wert

Tabelle 4-99: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der Wirksamkeitsendpunkte – Metaanalyse GLOW/FAST

Endpunkt	Altersgruppe 1	Altersgruppe 2	Geschlecht	Ethnizität	Raucherhistorie	Region	Anzahl der Organe mit Metastasen	Vorherige Gastrektomie (total oder partiell)	Histologie (Tumortyp)	Tumorlokalisation 1	Tumorlokalisation 2	Tumorlokalisation 3
Metaanalyse												
Mortalität												
Gesamtüberleben	0,0022	0,9130	0,7933	0,7083	0,7237	0,7670	0,7425	0,2988	0,3833	0,2697	0,1153	0,3687
Morbidität												
Progressionsfreies Überleben (IRC)	0,0251	0,9090	0,5258	0,5912	0,6466	0,5677	0,3191	0,3852	0,3229	0,0680	0,0997	0,5703
Quelle: (51)												
GLOW: Zolbetuximab + CAPOX versus Placebo + CAPOX. Finaler Datenschnitt: 12.01.2024												
FAST: Zolbetuximab + EOX versus EOX. Finaler Datenschnitt: 31.01.2019												
Der Interaktions-p-Wert der Metaanalyse basiert auf einem Cochran-Q-Test mit inverser Varianzgewichtung auf der log(HR)-Skala.												
Abkürzungen: IRC: <i>Independent Review Committee</i>												

Tabelle 4-100: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der PRO und Verträglichkeitsendpunkte – Metaanalyse GLOW/FAST, bzw. Einzelstudien GLOW und FAST

Endpunkt	Altersgruppe 1	Geschlecht	Region	Anzahl der Organe mit Metastasen
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30				
Fatigue	0,2128	0,2563	0,2117	0,7764
Übelkeit und Erbrechen	0,4365	0,2013	0,7770	0,5199
Schmerz	0,3374	0,1759	0,9182	0,7034
Dyspnoe	0,0600	0,5757	0,6077	0,1660
Schlaflosigkeit	0,9754	0,9726	0,4620	0,1303
Appetitverlust	0,7667	0,2636	0,0336	0,5466
Obstipation	0,8360	0,4860	0,0362	0,1412
Diarrhö	0,6709	0,7047	0,7956	0,5707
Finanzielle Schwierigkeiten	0,7166	0,4746	0,8331	0,0824
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25 (Studie GLOW)				
Dysphagie	0,1532	0,9664	0,3883	0,8474
Essenseinschränkungen	0,6404	0,7379	0,3626	0,2561
Reflux	0,7425	0,7696	0,5065	0,1948
Odynophagie	0,6788	0,8180	0,0553	0,9013
Schmerzen und Unwohlsein	0,9849	0,7205	0,6197	0,9002
Angstzustände	0,7358	0,4646	0,8550	0,8386
Essen vor anderen	0,4313	0,9662	0,8240	0,9456
Trockener Mund	0,5711	0,3445	0,9818	0,8768
Geschmacksprobleme	0,3142	0,1890	0,2123	0,8267
Körperbild	0,9431	0,8333	0,4926	0,3405
Schwierigkeiten beim Schlucken von Speichel	0,7532	0,4938	0,8153	0,0477
Erstickungsanfälle beim Schlucken	0,6511	0,2235	0,3895	0,0790
Schwierigkeiten beim Husten	0,2411	0,8347	0,0246	0,5112
Schwierigkeiten beim Sprechen	0,6407	0,2902	0,4722	0,5124
Gewichtsverlust	0,5626	0,5017	0,0675	0,5467
Haarausfall	0,6254	0,2483	0,2140	0,8508
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-STO22 (Studie GLOW)				
Belching Subskala	0,6599	0,4550	0,1873	0,5725

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe 1	Geschlecht	Region	Anzahl der Organe mit Metastasen
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-STO22 (Studie FAST)				
Funktion – Körperbild	0,1455	0,5084	n. b.	0,6393
Dysphagie	0,1282	0,0219	n. b.	0,8420
Schmerz	0,6509	0,1013	n. b.	0,2498
Reflux	0,5241	0,1842	n. b.	0,2917
Ernährungseinschränkungen	0,4584	0,0995	n. b.	0,2131
Angst	0,6579	0,3392	n. b.	0,3172
Trockener Mund	0,2491	0,8639	n. b.	0,0948
Geschmacksverlust	0,5877	0,4466	n. b.	0,3856
Symptom – Körperbild	0,9890	0,1094	n. b.	0,8428
Haarausfall	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Schmerzintensität anhand der NRS (Studie GLOW)				
Studie GLOW	0,9158	0,9432	0,4783	0,3638
EQ-5D VAS (Studie GLOW)				
Studie GLOW	0,8370	0,9459	0,6668	0,3748
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30				
Globaler Gesundheitsstatus	0,8750	0,1041	0,6031	0,2358
Körperliche Funktion	0,3113	0,2831	0,5723	0,4276
Rollenfunktion	0,8848	0,0599	0,8345	0,5093
Emotionale Funktion	0,0194	0,3233	0,6148	0,1429
Kognitive Funktion	0,0158	0,3078	0,9180	0,8749
Soziale Funktion	0,0514	0,1745	0,2279	0,4382
Sicherheit				
UE	0,8304	0,3713	0,0409	0,8179
UE nach SOC und PT				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)				
Neutropenie (PT)	0,3235	0,4541	0,3881	0,7980
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)				
Aszites (PT)	0,7692	0,5017	0,7706	0,2098
Übelkeit (PT)	0,4761	0,9752	0,1739	0,9249
Hypersalivation (PT)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Erbrechen (PT)	0,7964	0,8436	0,0179	0,4311

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe 1	Geschlecht	Region	Anzahl der Organe mit Metastasen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)				
Peripheres Ödem (PT)	0,5503	0,0692	0,3727	0,6623
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)				
Infusionsbedingte Reaktion (PT)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Untersuchungen (SOC)				
Gewicht erniedrigt (PT)	0,9747	0,1034	0,4479	0,7945
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)				
Hypoalbuminämie (PT)	0,8436	0,2043	0,3596	0,7129
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)				
Rückenschmerzen (PT)	n. b.	0,6149	0,4796	0,8234
Gefäßerkrankungen (SOC)				
	0,6643	0,6107	0,8548	0,7704
Schwere UE				
	0,8155	0,1239	0,2530	0,9993
Schwere UE nach SOC und PT				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)				
Neutropenie (PT)	0,9853	0,3863	0,8641	0,9472
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)				
Übelkeit (PT)	0,5120	0,6117	0,3807	n. b.
Erbrechen (PT)	0,6125	0,1824	0,4426	0,2855
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)				
Verminderter Appetit (PT)	n. b.	0,1187	0,5480	0,7011
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
	0,0923	0,4195	0,3169	0,5624
SUE nach SOC und PT				
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)				
	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)				
	0,7682	0,3887	0,1451	0,1004
Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE				
	0,5260	0,7949	0,9392	0,0504
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI)				
Übelkeit	0,4761	0,9752	0,1739	0,9249
Erbrechen	0,7602	0,7575	0,0217	0,3974
Abdominalschmerz (Studie GLOW)	0,1752	0,8891	0,9115	0,5761
Überempfindlichkeitsreaktionen	0,8811	0,3068	0,4114	0,8541
Infusionsbedingte Reaktionen	0,2104	0,4771	0,1127	0,0178
Anämie (Studie GLOW)	0,4939	0,0765	0,1095	0,6034

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe 1	Geschlecht	Region	Anzahl der Organe mit Metastasen
	Neutropenie (Studie GLOW)	0,5198	0,8812	0,9007
Nicht schwere UEBI				
Übelkeit	0,5203	0,9738	0,2708	0,9482
Erbrechen	0,8827	0,9251	0,0208	0,3490
Abdominalschmerz (Studie GLOW)	0,2210	0,7936	0,7816	0,5008
Überempfindlichkeitsreaktionen	0,9396	0,6368	0,2122	0,9995
Infusionsbedingte Reaktionen	0,2438	0,4095	0,0879	0,0294
Anämie (Studie GLOW)	0,4632	0,0956	0,1476	0,5267
Neutropenie (Studie GLOW)	0,9343	0,7753	0,8904	0,7057
Schwere UEBI				
Übelkeit	0,5120	0,6117	0,3807	n. b.
Erbrechen	0,6125	0,1824	0,4426	0,2855
Abdominalschmerz (Studie GLOW)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Überempfindlichkeitsreaktionen	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Infusionsbedingte Reaktionen	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Anämie (Studie GLOW)	0,3687	0,1687	0,6993	0,5983
Neutropenie (Studie GLOW)	0,0117	0,9364	0,7747	0,1959
Schwerwiegende UEBI				
Übelkeit	0,2734	n. b.	0,0544	n. b.
Erbrechen	0,6451	0,9497	0,3745	0,3958
Abdominalschmerz (Studie GLOW)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Überempfindlichkeitsreaktionen	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Infusionsbedingte Reaktionen	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Anämie (Studie GLOW)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Neutropenie (Studie GLOW)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Quelle: (51-53)				
GLOW: Zolbetuximab + CAPOX versus Placebo + CAPOX. Finaler Datenschnitt: 12.01.2024				
FAST: Zolbetuximab + EOX versus EOX. Finaler Datenschnitt: 31.01.2019				
Der Interaktions-p-Wert der Einzelstudien basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell mit Termen für Behandlung, Subgruppe und der Interaktion aus Subgruppe und Behandlung. Der Interaktions-p-Wert der Metaanalyse basiert auf einem Cochran-Q-Test mit inverser Varianzgewichtung auf der log(HR)-Skala.				
n. b.: Nicht berechenbar.				

Endpunkt	Altersgruppe 1	Geschlecht	Region	Anzahl der Organe mit Metastasen
<p>Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i> (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 Items); EORTC QLQ-OG25: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Oesophago-Gastric Module 25</i>; EORTC QLQ-STO22: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Stomach 22</i>; EQ-5D: <i>European Quality of Life Five-Domain Scale</i>; n. b.: Nicht berechenbar; NRS: Numerische Bewertungsskala; PT: <i>Preferred Term</i>; SOC: <i>System Organ Class</i>; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UEBI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; VAS: <i>Visual Analogue Scale</i>.</p>				

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Metaanalyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Metaanalyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Metaanalyse einschließen.

Wie im Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben, wurde bei Auftreten von Interaktions-p-Werten $< 0,05$ neben dem Gesamteffekt auch die einzelnen Subgruppenergebnisse in die Interpretation der Gesamtergebnisse einbezogen (9).

Die nachfolgenden Tabellen stellen die detaillierten Subgruppenergebnisse der Metaanalyse mit Hinweis auf Interaktion dar. Subgruppenergebnisse der Metaanalyse ohne Hinweis auf Interaktion werden im separaten Anhang 4-G3 dargestellt. Ebenso werden die detaillierten Subgruppenergebnisse der Einzelstudien GLOW und FAST mit Hinweis auf Interaktion dargestellt, insofern keine Metaanalyse durchführbar war im separaten Anhang 4-G1 und 4-G2 dargestellt.

4.3.1.3.2.1.1 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesamtüberleben“

Tabelle 4-101: Subgruppenanalysen der Metaanalyse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“, (m)ITT-Population

Endpunkt Metaanalyse Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie	(Placebo+) Chemotherapie	Zolbetuximab + Chemotherapie vs. (Placebo+) Chemotherapie
	n/N (%)	n/N (%)	HR ^a [95 %-KI]; p-Wert ^b
Gesamtüberleben			
Altersgruppe 1			
≤ 65 Jahre			
GLOW	115/176 (65,3)	149/180 (82,8)	0,650 [0,509; 0,830]
FAST	35/44 (79,5)	46/48 (95,8)	0,336 [0,207; 0,544]
Metaanalyse SG Kategorie „≤ 65 Jahre“			0,568 [0,457; 0,707]; p < 0,0001
> 65 Jahre			
GLOW	65/78 (83,3)	58/73 (79,5)	1,044 [0,732; 1,490]
FAST	10/12 (83,3)	8/10 (80,0)	1,152 [0,449; 2,957]
Metaanalyse SG Kategorie „> 65 Jahre“			1,057 [0,758; 1,474]; p = 0,7444
p-Wert der Interaktion^c			p = 0,0022
<p>Quelle: (51)</p> <p>GLOW: Zolbetuximab + CAPOX versus Placebo + CAPOX. Finaler Datenschnitt: 12.01.2024</p> <p>FAST: Zolbetuximab + EOX versus EOX. Finaler Datenschnitt: 31.01.2019</p> <p>Ergebnisse der Metaanalyse basierend auf inverser Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte und Varianzen.</p> <p>a: Die HR basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell.</p> <p>b: Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten log-rank Test.</p> <p>c: Der Interaktions-p-Wert der Metaanalyse basiert auf einem Cochran-Q-Test mit inverser Varianzgewichtung auf der log(HR)-Skala.</p> <p>Abkürzungen: CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; EOX: Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; SG: Subgruppe.</p>			

Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ konnte im Rahmen der Metaanalyse für die Altersgruppe 1 „≤ 65 Jahre“ ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Zolbetuximab + Kombinationschemotherapie gegenüber einer Kombinationschemotherapie allein gezeigt werden (HR: 0,568 (95 %-KI [0,457; 0,707]), p < 0,0001). Der Test auf Heterogenität zwischen den Studien innerhalb der Subgruppe war signifikant (I² = 82,5 %; p = 0,0169; siehe Abbildung 75), die Effekte sind jedoch auch konsistent in den Einzelstudien. Für die Patienten über 65 Jahre konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden. Der p-Wert für die Interaktion zwischen den Subgruppen lag bei 0,0022 (siehe Tabelle 4-101).

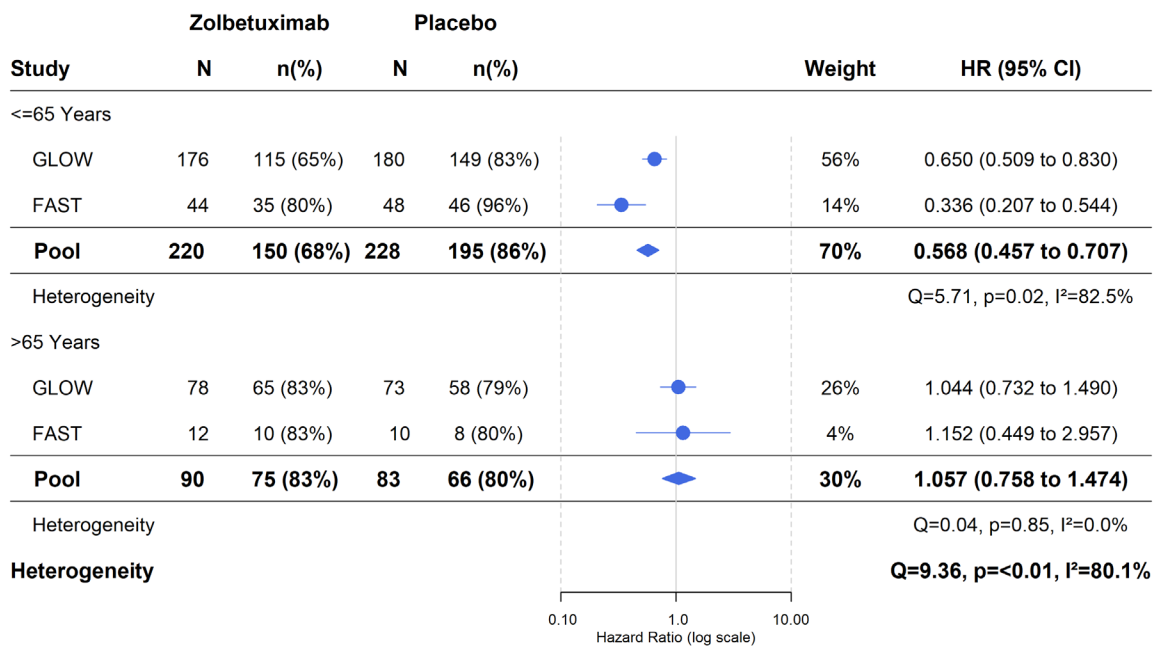


Abbildung 75: Forest-Plot der Metaanalyse für die Subgruppenanalyse zum Gesamtüberleben – Altersgruppe 1 (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)

Quelle: (51)

4.3.1.3.2.1.2 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“

Tabelle 4-102: Subgruppenanalysen der Metaanalyse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (IRC)“, (m)ITT-Population

Endpunkt Metaanalyse Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie	(Placebo+) Chemotherapie	Zolbetuximab + Chemotherapie vs. (Placebo+) Chemotherapie
	n/N (%)	n/N (%)	HR ^a [95 %-KI]; p-Wert ^b
PFS (IRC)			
Altersgruppe 1			
≤ 65 Jahre			
GLOW	106/176 (60,2)	136/180 (75,6)	0,621 [0,480; 0,803]
FAST	23/44 (52,3)	36/48 (75,0)	0,358 [0,203; 0,632]
Metaanalyse SG Kategorie „≤ 65 Jahre“			0,565 [0,447; 0,715]; p < 0,0001
> 65 Jahre			
GLOW	47/78 (60,3)	46/73 (63,0)	0,984 [0,655; 1,479]
FAST	8/12 (66,7)	8/10 (80,0)	0,706 [0,253; 1,972]
Metaanalyse SG Kategorie „> 65 Jahre“			0,941 [0,644; 1,373]; p = 0,7511
p-Wert der Interaktion^c			p = 0,0251
<p>Quelle: (51)</p> <p>GLOW: Zolbetuximab + CAPOX versus Placebo + CAPOX. Finaler Datenschnitt: 12.01.2024</p> <p>FAST: Zolbetuximab + EOX versus EOX. Finaler Datenschnitt: 31.01.2019</p> <p>Ergebnisse der Metaanalyse basierend auf inverser Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte und Varianzen.</p> <p>a: Die HR basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell.</p> <p>b: Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten log-rank Test.</p> <p>c: Der Interaktions-p-Wert der Metaanalyse basiert auf einem Cochran-Q-Test mit inverser Varianzgewichtung auf der log(HR)-Skala.</p> <p>Abkürzungen: CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; EOX: Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin; HR: Hazard Ratio; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; PFS: Progressionsfreies Überleben; SG: Subgruppe.</p>			

Die Metaanalyse aus den Studien GLOW und FAST ergab im Rahmen des Endpunktes „Progressionsfreies Überleben (IRC)“ für die Altersgruppe 1 „≤ 65 Jahre“ (HR: 0,565 (95 %-KI [0,447; 0,715]), p < 0,0001) einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Zolbetuximab + Kombinationschemotherapie gegenüber einer Kombinationschemotherapie allein. Der Test auf Heterogenität zwischen den Studien innerhalb der Subgruppe war nicht signifikant ($I^2 = 66,7\%$; p = 0,0833) (siehe Abbildung 76). Die Effekte sind konsistent in den Einzelstudien. Für die Patienten über 65 Jahre (Altersgruppe 1) konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden, die Effektrichtung lag jedoch ebenfalls zugunsten der zusätzlichen Therapie mit Zolbetuximab. Der p-Wert für die Interaktion zwischen den Subgruppen lag bei 0,0251 (siehe Tabelle 4-102).

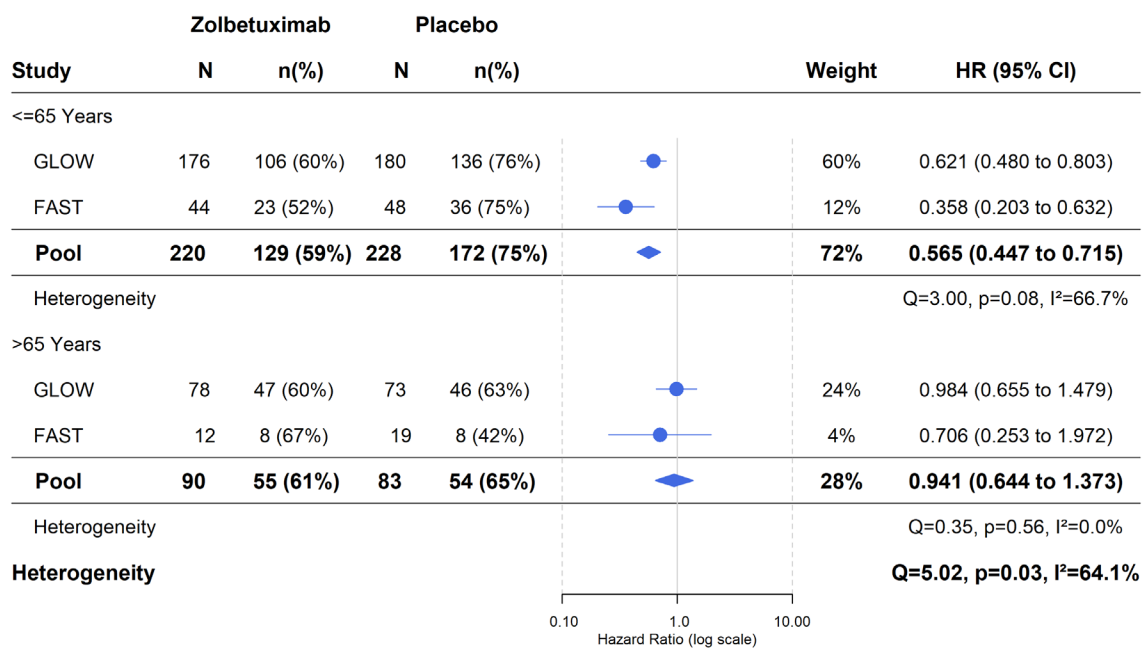


Abbildung 76: Forest-Plot der Metaanalyse für die Subgruppenanalyse zum IRC-bewerteten PFS – Altersgruppe 1 (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)

Quelle: (51)

4.3.1.3.2.1.3 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“

Tabelle 4-103: Subgruppenanalysen der Metaanalyse für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“, (m)ITT-Population

Endpunkt Metaanalyse Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie	(Placebo+) Chemotherapie	Zolbetuximab + Chemotherapie vs. (Placebo+) Chemotherapie
	n/N (%)	n/N (%)	HR ^a [95 %-KI]; p-Wert ^b
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust			
<i>Region</i>			
<i>Asien</i>			
<i>GLOW</i>	102/157 (65,0)	85/158 (53,8)	1,393 [1,044; 1,859]
<i>FAST^d</i>	n. d.	n. d.	n. d.
Metaanalyse SG Kategorie „Asien“			1,393 [1,044; 1,859]; n. d.
<i>Nicht-Asien</i>			
<i>GLOW</i>	41/97 (42,3)	52/95 (54,7)	0,925 [0,613; 1,396]
<i>FAST</i>	21/56 (37,5)	25/58 (43,1)	0,742 [0,411; 1,339]
Metaanalyse SG Kategorie „Nicht-Asien“			0,861 [0,614; 1,206]; p = 0,3838
p-Wert der Interaktion^c			p = 0,0336
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Obstipation			
<i>Region</i>			
<i>Asien</i>			
<i>GLOW</i>	64/157 (40,8)	57/158 (36,1)	1,187 [0,830; 1,697]
<i>FAST^d</i>	n. d.	n. d.	n. d.
Metaanalyse SG Kategorie „Asien“			1,187 [0,830; 1,697]; n. b.
<i>Nicht-Asien</i>			
<i>GLOW</i>	29/97 (29,9)	45/95 (47,4)	0,627 [0,393; 1,001]
<i>FAST</i>	16/56 (28,6)	15/58 (25,9)	0,797 [0,385; 1,649]
Metaanalyse SG Kategorie „Nicht-Asien“			0,673 [0,454; 0,997]; p = 0,0480
p-Wert der Interaktion^c			p = 0,0362

Endpunkt Metaanalyse Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie	(Placebo+) Chemotherapie	Zolbetuximab + Chemotherapie vs. (Placebo+) Chemotherapie
	n/N (%)	n/N (%)	HR ^a [95 %-KI]; p-Wert ^b
<p>Quelle: (51)</p> <p>GLOW: Zolbetuximab + CAPOX versus Placebo + CAPOX. Finaler Datenschnitt: 12.01.2024</p> <p>FAST: Zolbetuximab + EOX versus EOX. Finaler Datenschnitt: 31.01.2019</p> <p>Ergebnisse der Metaanalyse basierend auf inverser Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte und Varianzen.</p> <p>a: Die HR basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell.</p> <p>b: Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten log-rank Test.</p> <p>c: Der Interaktions-p-Wert der Metaanalyse basiert auf einem Cochran-Q-Test mit inverser Varianzgewichtung auf der log(HR)-Skala.</p> <p>d: In die Studie FAST wurden keine Patienten eingeschlossen, die aus Asien stammen.</p> <p>Abkürzungen: CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; EORTC QLQ-C30: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i> (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 Items); EOX: Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin; HR: <i>Hazard Ratio</i>; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. d.: Nicht durchgeführt; SG: Subgruppe.</p>			

Hinsichtlich des Endpunktes „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust“, konnte im Rahmen der Metaanalyse aus den Studien GLOW und FAST zum jeweils finalen Datenschnitt für die Region „Nicht-Asien“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden (HR: 0,861 (95 %-KI [0,614; 1,206]), $p = 0,3838$) beobachtet werden. Der Test auf Heterogenität zwischen den Studien war nicht signifikant ($I^2 = 0\%$; $p = 0,5483$; siehe Abbildung 77).

Für asiatische Patienten der Studie GLOW konnte ein Vorteil zugunsten von der Kombinationschemotherapie beobachtet werden (HR: 1,393 (95 %-KI [1,044; 1,859])). Ein Test auf statistische Signifikanz für die Subgruppenkategorie „Asien“ war für die Metaanalyse nicht berechenbar, da in die Studie FAST ausschließlich Patienten aus dem nicht-asiatischem Raum eingeschlossen waren. Die Ergebnisse für „Asien“ beziehen sich deshalb nur auf die Studie GLOW. Der Interaktions-p-Wert für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust“ für die Subgruppenkategorie „Region“ lag bei 0,0336.

Für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Obstipation“, konnte ein statistisch signifikanter Vorteil unter Zolbetuximab + Kombinationschemotherapie gegenüber einer Kombinationschemotherapie allein für die Region „Nicht-Asien“ im Rahmen der Metaanalyse aus den Studien GLOW und FAST (HR: 0,673 (95 %-KI [0,454; 0,997]), $p = 0,0480$) beobachtet werden. Der Test auf Heterogenität zwischen den Studien war nicht signifikant ($I^2 = 0\%$; $p = 0,5866$) (siehe Abbildung 78).

Für asiatische Patienten der Studie GLOW konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden (HR: 1,187 (95 %-KI [0,830; 1,697])). Ein Test auf statistische Signifikanz für die Subgruppenkategorie „Asien“ war für die Metaanalyse

nicht berechenbar, da in die Studie FAST ausschließlich Patienten aus dem nicht-asiatischem Raum eingeschlossen waren. Der Interaktions-p-Wert für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Obstipation“ für die Subgruppenkategorie „Region“ lag bei 0,0362.

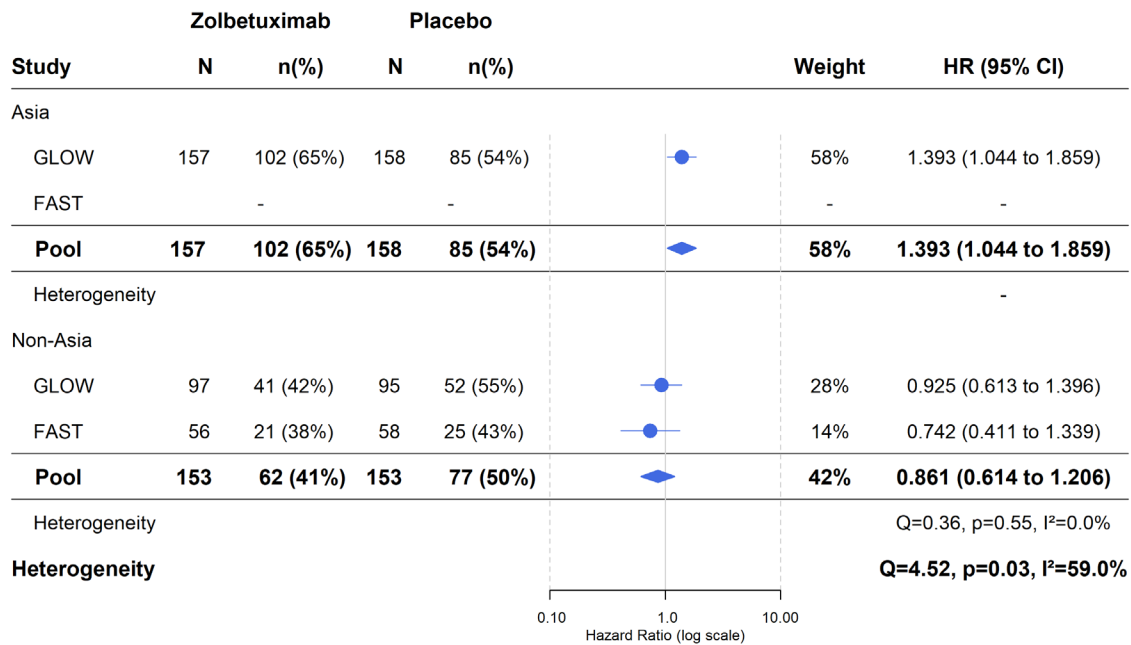


Abbildung 77: Forest-Plot der Metaanalyse für die Subgruppenanalyse zur Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust – Region (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)

Quelle: (51)

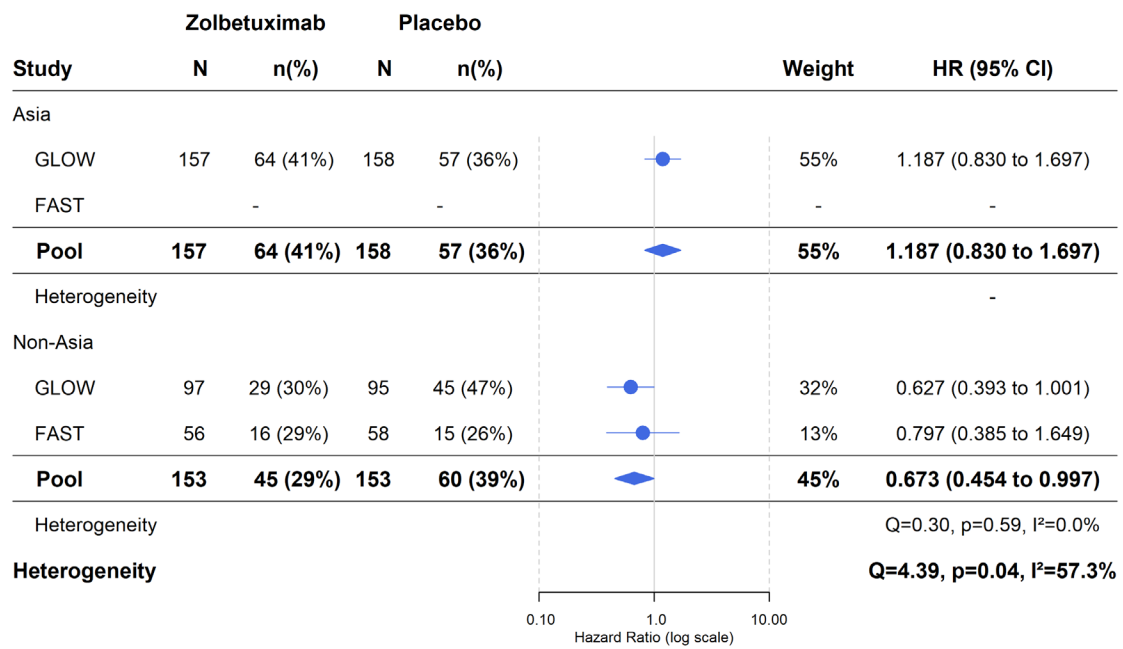


Abbildung 78: Forest-Plot der Metaanalyse für die Subgruppenanalyse zur Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Obstipation – Region (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)

Quelle: (51)

4.3.1.3.2.1.4 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25“

Tabelle 4-104: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25“, ITT-Population der Studie GLOW

Endpunkt Studie GLOW	Zolbetuximab + Chemotherapie	Placebo+ Chemotherapie	Zolbetuximab + Chemotherapie vs. Placebo+ Chemotherapie
	n/N (%)	n/N (%)	HR ^a [95 %-KI]; p-Wert ^b
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25 – Schwierigkeiten beim Schlucken von Speichel			
<i>Anzahl der Organe mit Metastasen</i>			
0-2			
<i>GLOW</i>	63/189 (33,3)	46/188 (24,5)	1,424 [0,972; 2,087]; p = 0,0681
≥ 3			
<i>GLOW</i>	12/65 (18,5)	20/65 (30,8)	0,635 [0,309; 1,303]; p = 0,2119
p-Wert der Interaktion^c			p = 0,0477
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25 – Schwierigkeiten beim Husten			
<i>Region</i>			
<i>Asien</i>			
<i>GLOW</i>	47/157 (29,9)	62/158 (39,2)	0,701 [0,479; 1,027]; p = 0,0669
<i>Nicht-Asien</i>			
<i>GLOW</i>	40/97 (41,2)	33/95 (34,7)	1,424 [0,897; 2,259]; p = 0,1322
p-Wert der Interaktion^c			p = 0,0246
Quelle: (52)			
GLOW: Zolbetuximab + CAPOX versus Placebo + CAPOX. Finaler Datenschnitt: 12.01.2024			
a: Die HR basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell.			
b: Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten log-rank Test.			
c: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell mit Termen für Behandlung, Subgruppe und der Interaktion aus Subgruppe und Behandlung.			
Abkürzungen: CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; EORTC QLQ-OG25: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Oesophago-Gastric Module 25</i> ; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse.			

Hinsichtlich des nur in der Studie GLOW erhobenen Endpunktes „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25 – Schwierigkeiten beim Schlucken von Speichel“, konnte weder für die Anzahl der Organe mit 0 – 2 Metastasen noch für die Anzahl der Organe mit ≥ 3 Metastasen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden. Der Interaktions-p-Wert für den Endpunkt „EORTC QLQ- OG25 – Schwierigkeiten beim Schlucken von Speichel“ für die Subgruppekategorie „Anzahl der Organe mit Metastasen“ lag bei 0,0477.

Für den nur in der Studie GLOW erhobenen Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25 – Schwierigkeiten beim Husten“, konnte weder für die Region „Asien“ noch „Nicht-Asien“ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden. Der Interaktions-p-Wert für den Endpunkt „EORTC QLQ- OG25 – Schwierigkeiten beim Husten“ für die Subgruppekategorie „Region“ lag bei 0,0246.

4.3.1.3.2.1.5 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-STO22“

Tabelle 4-105: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-STO22“, mITT-Population der Studie FAST

Endpunkt Studie FAST	Zolbetuximab + Chemotherapie	Chemotherapie	Zolbetuximab + Chemotherapie vs. Chemotherapie
	n/N (%)	n/N (%)	HR ^a [95 %-KI]; p-Wert ^b
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-STO22 – Dysphagie			
Geschlecht			
Männlich			
FAST	6/32 (18,8)	13/37 (35,1)	0,297 [0,104; 0,847]; p = 0,0161
Weiblich			
FAST	10/24 (41,7)	6/21 (28,6)	1,993 [0,620; 6,404]; p = 0,2416
p-Wert der Interaktion^c			p = 0,0219
<p>Quelle: (53) FAST: Zolbetuximab + EOX versus EOX. Finaler Datenschnitt: 31.01.2019 a: Die HR basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell. b: Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten log-rank Test. c: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell mit Termen für Behandlung, Subgruppe und der Interaktion aus Subgruppe und Behandlung.</p> <p>Abkürzungen: EORTC QLQ-STO22: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Stomach 22</i>; EOX: Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin; HR: <i>Hazard Ratio</i>; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse.</p>			

Hinsichtlich des nur in der Studie FAST vollständig erhobenen Endpunktes „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-STO22 –Dysphagie“, konnte für männliche Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil unter Zolbetuximab + Kombinationschemotherapie gegenüber einer Kombinationschemotherapie allein festgestellt werden (HR: 0,297 (95 %-KI [0,104; 0,847], p = 0,0161). Für weibliche Patienten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Der Interaktions-p-Wert für den Endpunkt „EORTC QLQ-STO22 – Dysphagie“ für die Subgruppenkategorie „Geschlecht“ lag bei 0,0219.

4.3.1.3.2.1.6 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ – RCT

Tabelle 4-106: Subgruppenanalysen der Metaanalyse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“, (m)ITT-Population

Endpunkt Metaanalyse Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie	(Placebo+) Chemotherapie	Zolbetuximab + Chemotherapie vs. (Placebo+) Chemotherapie
	n/N (%)	n/N (%)	HR ^a [95 %-KI]; p-Wert ^b
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 - Emotionale Funktion			
<i>Altersgruppe 1</i>			
<i>≤ 65 Jahre</i>			
<i>GLOW</i>	84/176 (47,7)	85/180 (47,2)	0,923 [0,681; 1,251]
<i>FAST</i>	15/44 (34,1)	18/48 (37,5)	0,591 [0,290; 1,205]
Metaanalyse SG Kategorie „≤ 65 Jahre“			0,862 [0,651; 1,140]; p = 0,2968
<i>> 65 Jahre</i>			
<i>GLOW</i>	34/78 (43,6)	29/73 (39,7)	1,527 [0,928; 2,514]
<i>FAST</i>	7/12 (58,3)	3/10 (30,0)	4,152 [0,823; 20,955]
Metaanalyse SG Kategorie „> 65 Jahre“			1,665 [1,034; 2,681]; p = 0,0359
p-Wert der Interaktion^c			p = 0,0194
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion			
<i>Altersgruppe 1</i>			
<i>≤ 65 Jahre</i>			
<i>GLOW</i>	92/176 (52,3)	96/180 (53,3)	0,963 [0,724; 1,283]
<i>FAST</i>	19/44 (43,2)	21/48 (43,8)	0,747 [0,397; 1,406]
Metaanalyse SG Kategorie „≤ 65 Jahre“			0,922 [0,711; 1,197]; 0,5431
<i>> 65 Jahre</i>			
<i>GLOW</i>	43/78 (55,1)	34/73 (46,6)	1,643 [1,045; 2,582]
<i>FAST</i>	6/12 (50,0)	3/10 (30,0)	3,166 [0,630; 15,901]
Metaanalyse SG Kategorie „> 65 Jahre“			1,723 [1,115; 2,664]; p = 0,0143
p-Wert der Interaktion^c			p = 0,0158

Endpunkt Metaanalyse Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie	(Placebo+) Chemotherapie	Zolbetuximab + Chemotherapie vs. (Placebo+) Chemotherapie
	n/N (%)	n/N (%)	HR ^a [95 %-KI]; p-Wert ^b
<p>Quelle: (51)</p> <p>GLOW: Zolbetuximab + CAPOX versus Placebo + CAPOX. Finaler Datenschnitt: 12.01.2024</p> <p>FAST: Zolbetuximab + EOX versus EOX. Finaler Datenschnitt: 31.01.2019</p> <p>Ergebnisse der Metaanalyse basierend auf inverser Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte und Varianzen.</p> <p>a: Die HR basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell.</p> <p>b: Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten log-rank Test.</p> <p>c: Der Interaktions-p-Wert der Metaanalyse basiert auf einem Cochran-Q-Test mit inverser Varianzgewichtung auf der log(HR)-Skala.</p> <p>Abkürzungen: CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; EORTC QLQ-C30: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i> (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 Items); EOX: Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin; HR: <i>Hazard Ratio</i>; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; SG: Subgruppe.</p>			

Hinsichtlich des Endpunktes „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion“, konnte im Rahmen der Metaanalyse für die Altersgruppe 1 „≤ 65 Jahre“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden (HR: 0,862 (95 %-KI [0,651; 1,140]), p = 0,2968).

Für Patienten > 65 Jahre konnte ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des Kontrollarms beobachtet werden (HR: 1,665 (95 %-KI [1,034; 2,681])); p = 0,0359). Der Test auf Heterogenität zwischen den Studien war nicht signifikant (I² = 25,4 %, p = 0,2470) (siehe Abbildung 79). Der p-Wert für die Interaktion zwischen den Subgruppen nach Alter für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion“ lag bei 0,0194.

Für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion“, konnte im Rahmen der Metaanalyse für die Altersgruppe 1 „≤ 65 Jahre“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden (HR: 0,922 (95 %-KI [0,711; 1,197]), p = 0,5431).

Für Patienten > 65 Jahre konnte ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des Kontrollarms beobachtet werden (HR: 1,723 (95 %-KI [1,115; 2,664]); p = 0,0143). Der Test auf Heterogenität zwischen den Studien war nicht signifikant (I² = 0 %, p = 0,4431) (siehe Abbildung 80). Der p-Wert für die Interaktion zwischen den Subgruppen nach Alter für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion“ lag bei 0,0158.

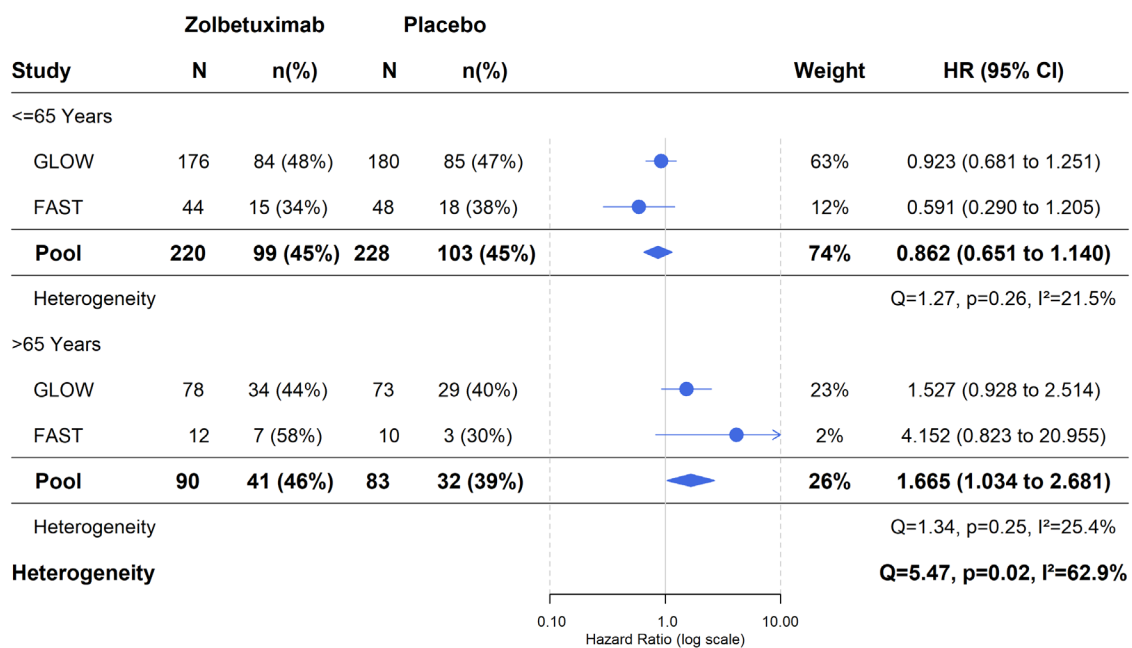


Abbildung 79: Forest-Plot der Metaanalyse für die Subgruppenanalyse zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion – Altersgruppe 1 (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)

Quelle: (51)

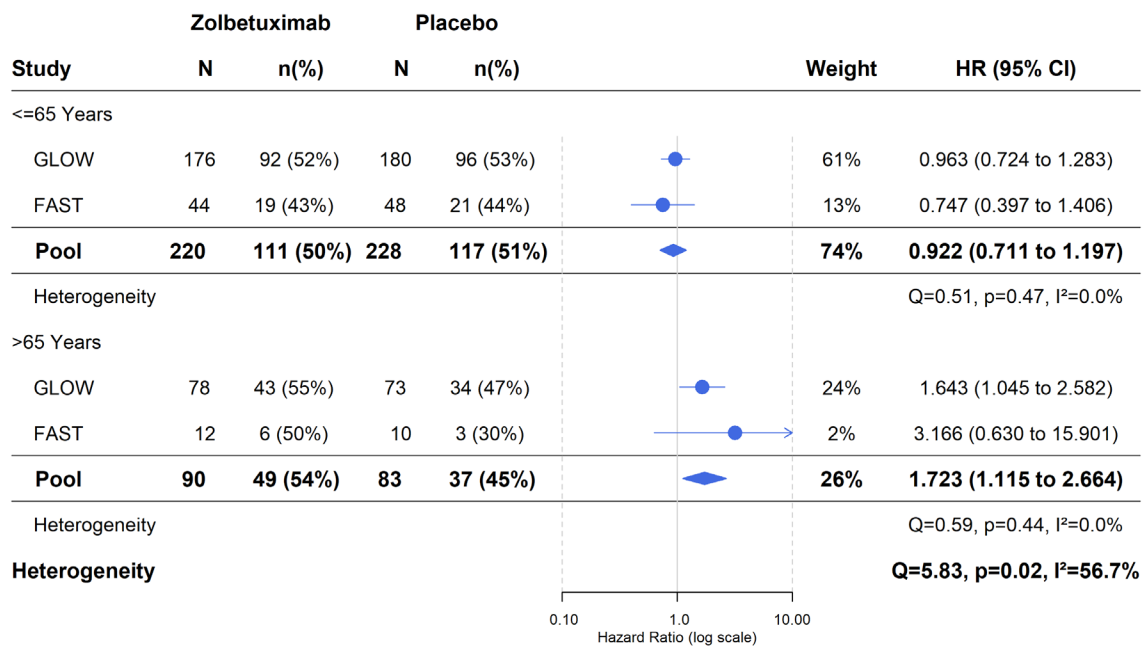


Abbildung 80: *Forest-Plot* der Metaanalyse für die Subgruppenanalyse zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion – Altersgruppe 1 (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)

Quelle: (51)

4.3.1.3.2.1.7 Subgruppenanalysen zu den Sicherheitsendpunkten

Tabelle 4-107: Subgruppenanalysen der Metaanalyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“, (m)SAF-Population

Endpunkt Metaanalyse Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie	(Placebo+) Chemotherapie	Zolbetuximab + Chemotherapie vs. (Placebo+) Chemotherapie
	n/N (%)	n/N (%)	HR ^a [95 %-KI]; p-Wert ^b
UE Gesamt			
Region			
Asien			
<i>GLOW</i>	157/157 (100,0)	151/156 (96,8)	2,357 [1,867; 2,975]
<i>FAST</i> ^d	n. d.	n. d.	n. d.
Metaanalyse SG Kategorie „Asien“			n. b.
Nicht-Asien			
<i>GLOW</i>	94/97 (96,9)	93/93 (100,0)	1,898 [1,411; 2,553]
<i>FAST</i>	55/55 (100,0)	57/57 (100,0)	1,330 [0,899; 1,967]
Metaanalyse SG Kategorie „Nicht-Asien“			1,667 [1,316; 2,112] p < 0,0001
p-Wert der Interaktion^c			p = 0,0409
<p>Quelle: (51) GLOW: Zolbetuximab + CAPOX versus Placebo + CAPOX. Finaler Datenschnitt: 12.01.2024 FAST: Zolbetuximab + EOX versus EOX. Finaler Datenschnitt: 31.01.2019 Ergebnisse der Metaanalyse basierend auf inverser Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte und Varianzen. a: Die HR basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell. b: Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten log-rank Test. c: Der Interaktions-p-Wert der Metaanalyse basiert auf einem Cochran-Q-Test mit inverser Varianzgewichtung auf der log(HR)-Skala. d: In die Studie FAST wurden keine Patienten eingeschlossen, die aus Asien stammen.</p> <p>Abkürzungen: CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; EOX: Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin; HR: <i>Hazard Ratio</i>; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. b.: Nicht berechenbar; n. d.: Nicht durchgeführt; SG: Subgruppe; UE: Unerwünschte Ereignisse.</p>			

Hinsichtlich des Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse (Gesamt)“ konnte im Rahmen der Metaanalyse für die Region „Nicht-Asien“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Kontrollarms beobachtet werden (HR: 1,667 (95 %-KI [1,316; 2,112]), p < 0,0001). Der Test auf Heterogenität zwischen den Studien war nicht signifikant (I² = 50,4 %; p = 0,1558) (siehe Abbildung 81). Der Effekt konnte bereits auf Endpunktebene beobachtet werden.

Für asiatische Patienten aus der Studie GLOW zeigte sich ein Vorteil zugunsten des Kontrollarms (HR: 2,357 (95 %-KI [1,867; 2,975]), $p = n. b.$). Ein Test auf statistische Signifikanz für die Subgruppenkategorie „Asien“ war für die Metaanalyse nicht berechenbar, da in die Studie FAST ausschließlich Patienten aus dem nicht-asiatischem Raum eingeschlossen waren. Die Ergebnisse für „Asien“ beziehen sich deshalb nur auf die Studie GLOW. Der Interaktions-p-Wert für die Subgruppenkategorie „Region“ lag bei 0,0409 (siehe Tabelle 4-107).

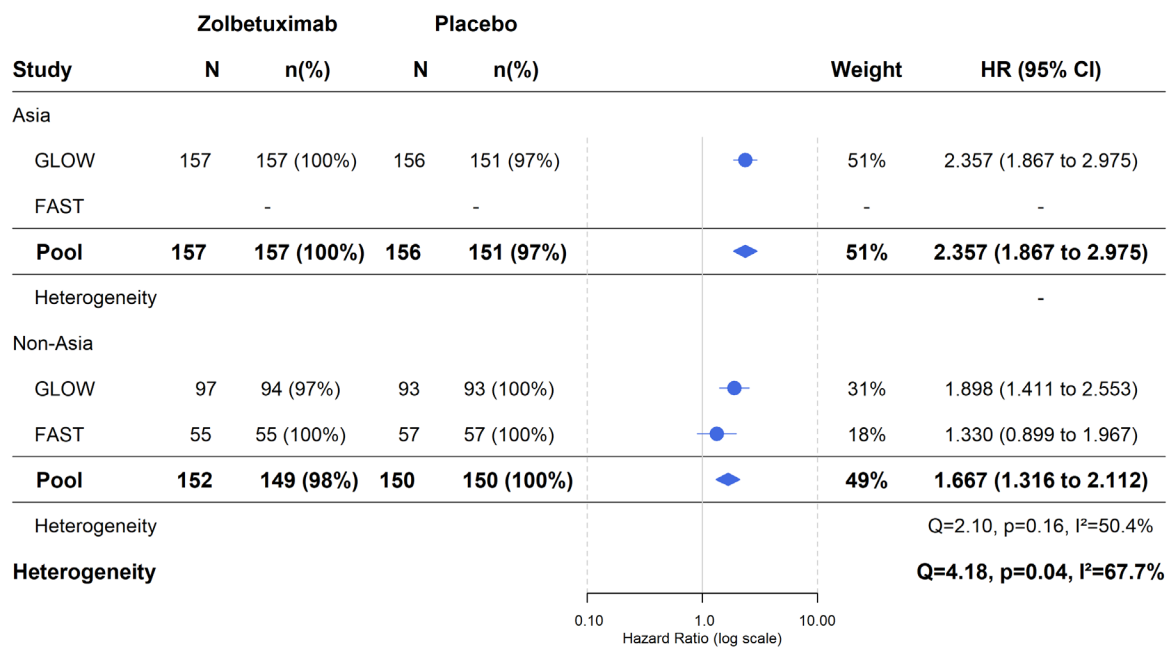


Abbildung 81: *Forest-Plot* der Metaanalyse für die Subgruppenanalyse zu den unerwünschten Ereignissen (Gesamt) – Region (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)

Quelle: (51)

Tabelle 4-108: Subgruppenanalysen der Metaanalyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“, (m)SAF-Population

Endpunkt Metaanalyse Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie	(Placebo+) Chemotherapie	Zolbetuximab + Chemotherapie vs. (Placebo+) Chemotherapie
	n/N (%)	n/N (%)	HR ^a [95 %-KI]; p-Wert ^b
UE nach SOC und PT – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) – Erbrechen (PT)			
Region			
Asien			
GLOW	109/157 (69,4)	46/156 (29,5)	3,828 [2,705; 5,416]
FAST ^d	n. d.	n. d.	n. d.
Metaanalyse SG Kategorie „Asien“			n. b.
Nicht-Asien			
GLOW	59/97 (60,8)	33/93 (35,5)	2,550 [1,662; 3,915]
FAST	42/55 (76,4)	34/57 (59,6)	1,820 [1,153; 2,873]
Metaanalyse SG Kategorie „Nicht-Asien“			2,177 [1,593; 2,976]; p < 0,0001
p-Wert der Interaktion^c			p = 0,0179
<p>Quelle: (51)</p> <p>GLOW: Zolbetuximab + CAPOX versus Placebo + CAPOX. Finaler Datenschnitt: 12.01.2024</p> <p>FAST: Zolbetuximab + EOX versus EOX. Finaler Datenschnitt: 31.01.2019</p> <p>Ergebnisse der Metaanalyse basierend auf inverser Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte und Varianzen.</p> <p>a: Die HR basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell.</p> <p>b: Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten log-rank Test.</p> <p>c: Der Interaktions-p-Wert der Metaanalyse basiert auf einem Cochran-Q-Test mit inverser Varianzgewichtung auf der log(HR)-Skala.</p> <p>d: In die Studie FAST wurden keine Patienten eingeschlossen, die aus Asien stammen.</p> <p>Abkürzungen: CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; EOX: Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. b.: Nicht berechenbar; n. d.: Nicht durchgeführt; PT: Preferred Term; SG: Subgruppe; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis.</p>			

Mittels der Metaanalyse konnte für das PT „Erbrechen“ der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ jeweils in der Subgruppe „Region“ für die Kategorie „Nicht-Asien“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Kontrollarms beobachtet werden (HR: 2,177 (95 %-KI [1,593; 2,976]), p < 0,0001). Der Test auf Heterogenität zwischen den Studien war nicht signifikant (I² = 10,3 %; p = 0,2910) (siehe Abbildung 82).

Auch für asiatische Patienten aus der Studie GLOW zeigte sich ein Vorteil zugunsten des Kontrollarms (HR: 3,828 (95 %-KI [2,705; 5,417]), p = n. b.). Für asiatische Patienten war wiederum ein Test auf statistische Signifikanz aus dem zuvor genannten Grund nicht berechenbar. Der p-Wert für die Interaktion zwischen den Subgruppen nach Region lag bei 0,0179 (siehe Tabelle 4-108).

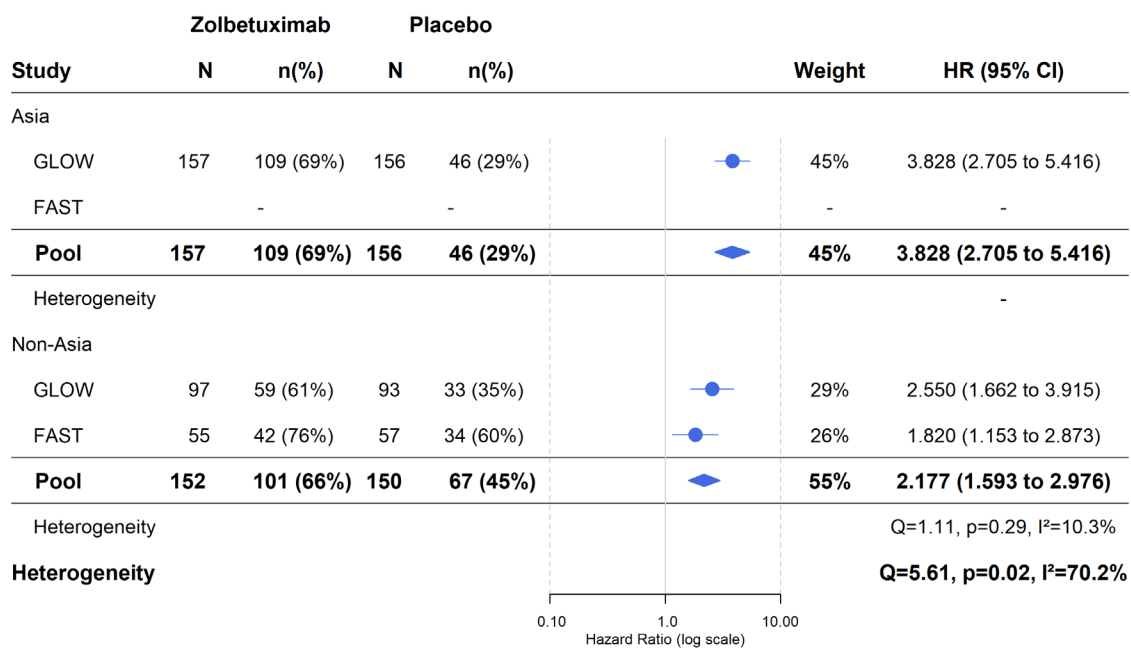


Abbildung 82: Forest-Plot der Metaanalyse für die Subgruppenanalyse zu den unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) – Erbrechen (PT) – Region (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)

Quelle: (51)

Tabelle 4-109: Subgruppenanalysen der Metaanalyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI)“, (m)SAF-Population

Endpunkt Metaanalyse Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie	(Placebo+) Chemotherapie	Zolbetuximab + Chemotherapie vs. (Placebo+) Chemotherapie
	n/N (%)	n/N (%)	HR ^a [95 %-KI]; p-Wert ^b
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Erbrechen			
Region			
Asien			
<i>GLOW</i>	109/157 (69,4)	46/156 (29,5)	3,828 [2,705; 5,416]
<i>FAST</i> ^d	n. d.	n. d.	n. d.
Metaanalyse SG Kategorie „Asien“			n. b.
Nicht-Asien			
<i>GLOW</i>	60/97 (61,9)	33/93 (35,5)	2,634 [1,718; 4,039]
<i>FAST</i>	42/55 (76,4)	34/57 (59,6)	1,820 [1,153; 2,873]
Metaanalyse SG Kategorie „Nicht-Asien“			2,216 [1,622; 3,028]; p < 0,0001
p-Wert der Interaktion^c			p = 0,0217
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Infusionsbedingte Reaktionen			
Anzahl der Organe mit Metastasen			
0-2			
<i>GLOW</i>	71/190 (37,4)	20/186 (10,8)	4,279 [2,604; 7,033]
<i>FAST</i>	11/17 (64,7)	7/17 (41,2)	2,024 [0,775; 5,286]
Metaanalyse SG Kategorie „0-2“			3,653 [2,350; 5,679]; p < 0,0001
≥ 3			
<i>GLOW</i>	20/64 (31,3)	5/63 (7,9)	4,649 [1,743; 12,397]
<i>FAST</i>	20/38 (52,6)	20/40 (50,0)	1,019 [0,543; 1,913]
Metaanalyse SG Kategorie „≥ 3“			1,587 [0,934; 2,696]; p = 0,0877
p-Wert der Interaktion^c			p = 0,0178

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Metaanalyse Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie	(Placebo+) Chemotherapie	Zolbetuximab + Chemotherapie vs. (Placebo+) Chemotherapie
	n/N (%)	n/N (%)	HR ^a [95 %-KI]; p-Wert ^b
Nicht schwere UE von besonderem Interesse – Erbrechen			
<i>Region</i>			
<i>Asien</i>			
<i>GLOW</i>	105/157 (66,9)	44/156 (28,2)	3,677 [2,581; 5,240]
<i>FAST^d</i>	n. d.	n. d.	n. d.
Metaanalyse SG Kategorie „Asien“			n. b.
<i>Nicht-Asien</i>			
<i>GLOW</i>	56/97 (57,7)	31/93 (33,3)	2,497 [1,606; 3,881]
<i>FAST</i>	41/55 (74,5)	34/57 (59,6)	1,738 [1,099; 2,751]
Metaanalyse SG Kategorie „Nicht-Asien“			2,098 [1,527; 2,883]; p < 0,0001
p-Wert der Interaktion^c			p = 0,0208
Nicht schwere UE von besonderem Interesse (UEBI) – Infusionsbedingte Reaktionen			
<i>Anzahl der Organe mit Metastasen</i>			
<i>0-2</i>			
<i>GLOW</i>	64/190 (33,7)	19/186 (10,2)	3,976 [2,381; 6,639]
<i>FAST</i>	11/17 (64,7)	7/17 (41,2)	2,024 [0,775; 5,286]
Metaanalyse SG Kategorie „0-2“			3,423 [2,177; 5,380]; p < 0,0001
<i>≥ 3</i>			
<i>GLOW</i>	20/64 (31,3)	5/63 (7,9)	4,637 [1,739; 12,364]
<i>FAST</i>	20/38 (52,6)	20/40 (50,0)	1,012 [0,539; 1,899]
Metaanalyse SG Kategorie „≥ 3“			1,578 [0,929; 2,681]; p = 0,0915
p-Wert der Interaktion^c			p = 0,0294
Schwere UE von besonderem Interesse (UEBI) – Neutropenie			
<i>Altersgruppe 1</i>			
<i>≤ 65 Jahre</i>			
<i>GLOW</i>	32/176 (18,2)	16/177 (9,0)	2,099 [1,151; 3,827]; p = 0,0133
<i>> 65 Jahre</i>			
<i>GLOW</i>	12/78 (15,4)	19/72 (26,4)	0,625 [0,303; 1,289]; p = 0,1982
p-Wert der Interaktion^c			p = 0,0117

Endpunkt Metaanalyse Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie	(Placebo+) Chemotherapie	Zolbetuximab + Chemotherapie vs. (Placebo+) Chemotherapie
	n/N (%)	n/N (%)	HR ^a [95 %-KI]; p-Wert ^b
<p>Quelle: (51, 52)</p> <p>GLOW: Zolbetuximab + CAPOX versus Placebo + CAPOX. Finaler Datenschnitt: 12.01.2024</p> <p>FAST: Zolbetuximab + EOX versus EOX. Finaler Datenschnitt: 31.01.2019</p> <p>Ergebnisse der Metaanalyse basierend auf inverser Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte und Varianzen.</p> <p>a: Die HR basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell.</p> <p>b: Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten log-rank Test.</p> <p>c: Der Interaktions-p-Wert der Studie GLOW basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell mit Termen für Behandlung, Subgruppe und der Interaktion aus Subgruppe und Behandlung. Der Interaktions-p-Wert der Metaanalyse basiert auf einem Cochran-Q-Test mit inverser Varianzgewichtung auf der log(HR)-Skala.</p> <p>d: In die Studie FAST wurden keine Patienten eingeschlossen, die aus Asien stammen.</p> <p>Abkürzungen: CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; EOX: Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin; HR: <i>Hazard Ratio</i>; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. b.: Nicht berechenbar; n. d.: Nicht durchgeführt; SG: Subgruppe; UEBI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse.</p>			

Die Metaanalyse ergab für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI)“ folgende Subgruppenergebnisse mit statistisch signifikanten Unterschieden zugunsten des Kontrollarms:

- Erbrechen (Gesamt) – Region (Asien): HR: 3,828 (95 %-KI [2,705; 5,417]), p = n. b.
- Erbrechen (Gesamt) – Region (Nicht-Asien): HR: 2,216 (95 %-KI [1,622; 3,028]), p < 0,0001; Der Test auf Heterogenität zwischen den Studien war nicht signifikant (I² = 25,5 %; p = 0,2466)
- Infusionsbedingte Reaktion (Gesamt) – Anzahl der Organe mit Metastasen (0-2): HR: 3,653 (95 %-KI [2,350; 5,679]), p < 0,0001; Der Test auf Heterogenität zwischen den Studien war nicht signifikant (I² = 45,7 %; p = 0,1746)
- Erbrechen (Nicht schwer) – Region (Asien): HR: 3,677 (95 %-KI [2,581; 5,239]), p = n. b.
- Erbrechen (Nicht schwer) – Region (Nicht-Asien): HR: 2,098 (95 %-KI [1,527; 2,883]), p < 0,0001; Test auf Heterogenität war nicht signifikant (I² = 19,7 %; p = 0,2645),
- Infusionsbedingte Reaktion (Nicht schwer) – Anzahl der Organe mit Metastasen (0-2): HR: 3,423 (95 %-KI [2,177; 5,380]), p < 0,0001; Der Test auf Heterogenität zwischen den Studien war nicht war signifikant (I² = 32,4%, p = 0,2240). Die weiteren

Subgruppenkategorien zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-109).

Für die nur in der Studie GLOW untersuchten UEBI zeigte sich folgendes Subgruppenergebnis mit statistisch signifikantem Unterschied zugunsten des Kontrollarms: Neutropenie (Schwer) – Altersgruppe 1 (≤ 65 Jahre): HR: 2,099 (95 %-KI [1,151; 3,827]), $p = 0,0133$. Die Subgruppenkategorie Altersgruppe 1 (> 65 Jahre) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-109).

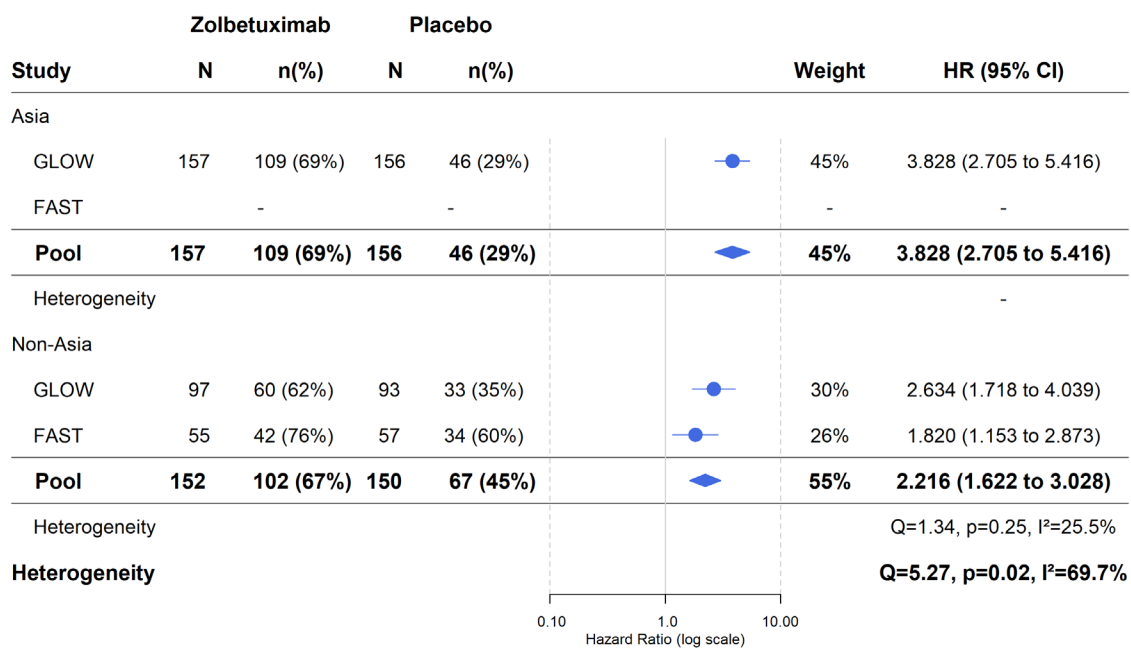


Abbildung 83: *Forest-Plot* der Metaanalyse für die Subgruppenanalyse zu den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (Gesamt) – Erbrechen – Region (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)

Quelle: (51)

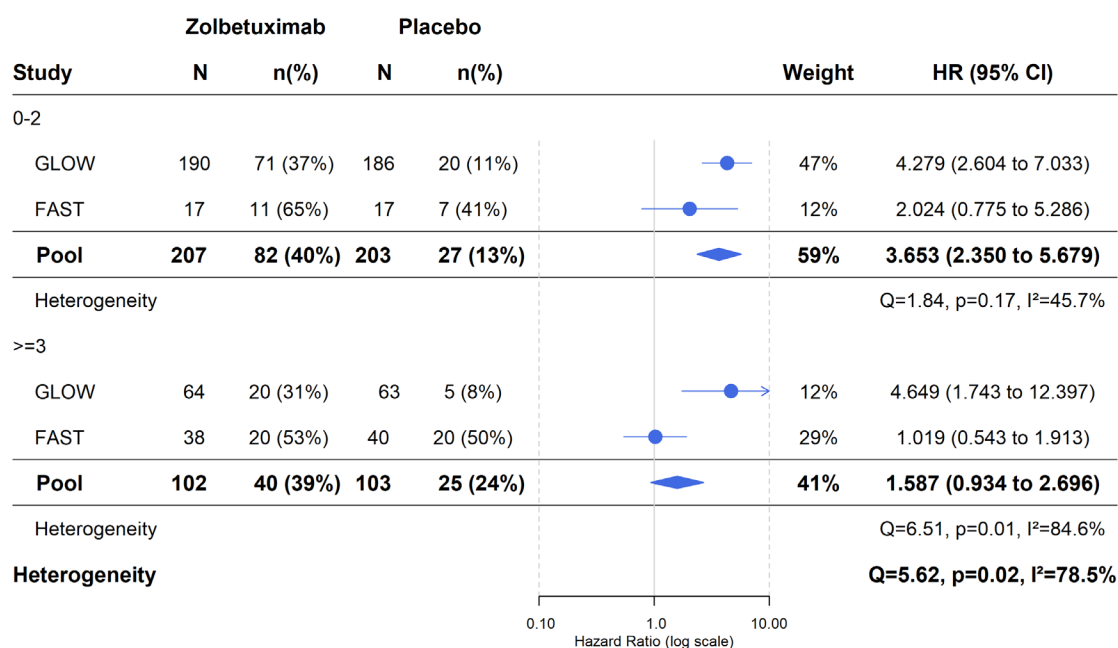


Abbildung 84: *Forest-Plot* der Metaanalyse für die Subgruppenanalyse zu den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (Gesamt) – Infusionsbedingte Reaktion – Anzahl der Organe mit Metastasen (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)

Quelle: (51)

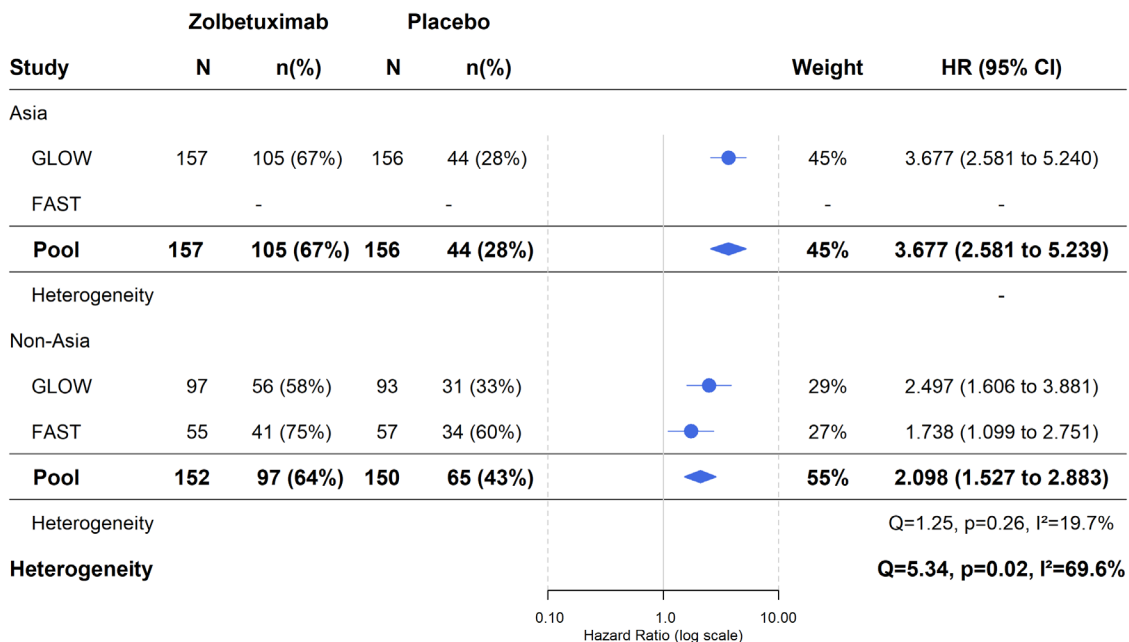


Abbildung 85: *Forest-Plot* der Metaanalyse für die Subgruppenanalyse zu den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (Nicht schwer) – Erbrechen – Region (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)

Quelle: (51)

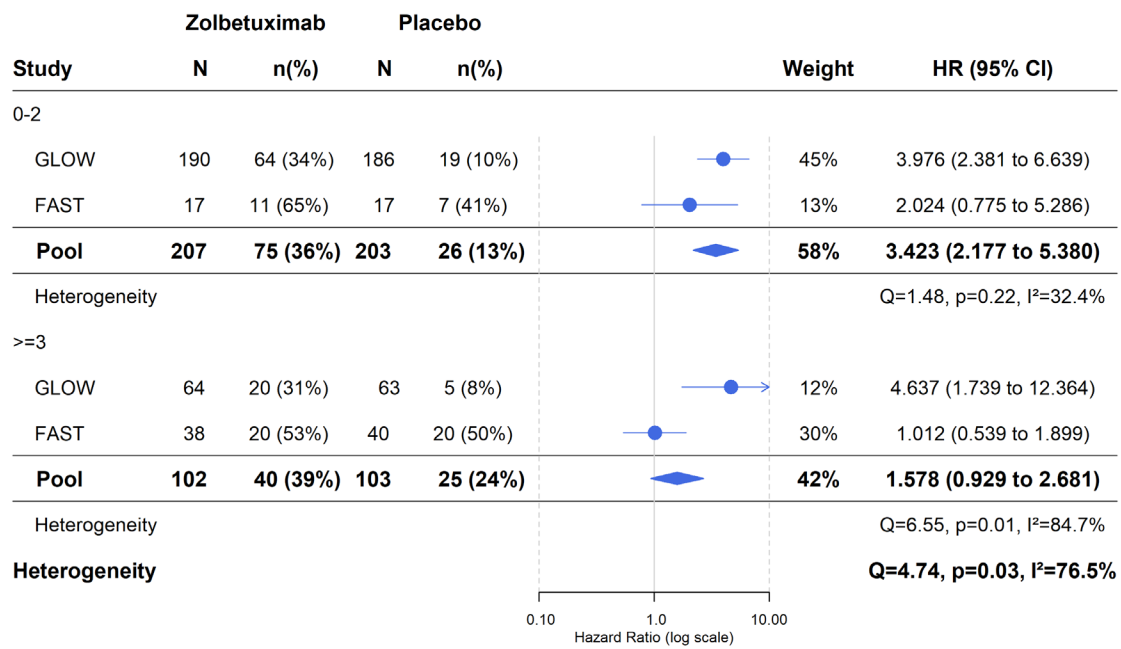


Abbildung 86: *Forest-Plot* der Metaanalyse für die Subgruppenanalyse zu den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (Nicht schwer) – Infusionsbedingte Reaktionen – Anzahl der Organe mit Metastasen (finale Datenschnitte der Studien GLOW und FAST)
Quelle: (51)

4.3.1.3.2.2 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen

Im Rahmen der Einzelstudien und der Metaanalyse unter Einbeziehung der Studien GLOW und FAST wurden umfangreiche Subgruppenanalysen von Zolbetuximab + Kombinationschemotherapie gegenüber einer Kombinationschemotherapie zum finalen Datenschnitt durchgeführt. Grundlage für die Auswahl der Subgruppenanalysen waren die *a priori* definierten Subgruppenanalysen der Studie GLOW, da diese die zulassungsrelevante Studie mit der größten Patientenpopulation darstellt (siehe Abschnitt 4.3.1.2). Metaanalysen wurden auf Ebene der Subgruppen durchgeführt, sofern Ergebnisse zum jeweiligen Endpunkt in beiden Studien verfügbar waren, ansonsten werden die Subgruppenanalysen der Einzelstudien gezeigt. Bei Auftreten von Interaktions-p-Werten $< 0,05$ wurden neben dem Gesamteffekt auch die einzelnen Subgruppenergebnisse in die Interpretation der Gesamtergebnisse einbezogen (siehe Abschnitt 4.2.5.5). Die vollständigen Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen der Einzelstudien befinden sich im Anhang 4-G1 bis Anhang 4-G2.

Insgesamt wurden zwölf Hinweise auf eine Interaktion in den Subgruppenanalysen der Metaanalyse zum finalen Datenschnitt der Studien GLOW und FAST beobachtet. Bei den Endpunkten, zu welchen keine Metaanalyse durchführbar war und die Subgruppenanalysen für die Einzelstudien betrachtet worden sind, traten für die Studie GLOW drei Hinweise auf eine Interaktion und für die Studie FAST ein Hinweis auf eine Interaktion auf. Aufgrund der Vielzahl an durchgeführten Subgruppenanalysen ist es wahrscheinlich, dass die signifikanten Interaktionstests auf multiples Testen zurückzuführen sind und es sich um Zufallseffekte ohne medizinische Rationale handelt. Es kann insgesamt nicht von einer relevanten Effektmodifikation durch die untersuchten Subgruppenausprägungen ausgegangen werden. Eine getrennte Bewertung basierend auf einzelnen Subgruppen ist demnach nicht sachgerecht.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie GLOW

Studienberichte/Analysepläne

1. Astellas Pharma Global Development Inc. (APGD). Clinical Study Report: A Phase 3, Global, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Efficacy Study of Zolbetuximab (IMAB362) Plus CAPOX Compared with Placebo Plus CAPOX as First-line Treatment of Subjects with Claudin (CLDN) 18.2-Positive, HER2-Negative, Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma - GLOW. Stand: 27.03.2023. 2023. (25)
2. Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD). Clinical Study Report: A Phase 3, Global, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Efficacy Study of Zolbetuximab (IMAB362) Plus CAPOX Compared with Placebo Plus CAPOX as First-line Treatment of Subjects with Claudin (CLDN) 18.2-Positive, HER2-Negative, Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma - GLOW. Stand: 19.07.2024. 2024. (48)
3. Astellas Pharma Global Development Inc. (APGD). Statistical Analysis Plan (SAP). Final Version 2.0. 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. Stand: 13.09.2022. 2022. (27)

Studienregistereinträge

4. Astellas Pharma Global Development, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT03653507. A Study of Zolbetuximab (IMAB362) Plus CAPOX Compared With Placebo Plus CAPOX as First-line Treatment of Subjects With Claudin (CLDN) 18.2-Positive, HER2-Negative, Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma (GLOW) [online]. Stand: 09.08.2024. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03653507> [Zugriff: 09.08.2024]. 2024. (34)
5. Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD). EUCTR: 2018-000519-26. A Phase 3, Global, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Efficacy Study of Zolbetuximab (IMAB362) Plus CAPOX Compared with Placebo Plus CAPOX as First-line Treatment of Subjects with Claudin (CLDN) 18.2-Positive, HER2-Negative, Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000519-26 [Zugriff: 09.08.2024]. 0000. (35)

6. Astellas Pharma Global Development, Inc. ICTRP: JPRN-jRCT2080224166. A Study of Zolbetuximab (IMAB362) Plus CAPOX Compared with Placebo Plus CAPOX as First-line Treatment of Subjects with Claudin (CLDN) 18.2-Positive, HER2-Negative, Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma [online]. Stand: 20.11.2023. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224166> [Zugriff: 09.08.2024]. 2023. (36)
7. Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD). AMIce: EUCTR2018-000519-26. 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 [online]. Stand: NN. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html> [Zugriff: 09.08.2024]. 0000. (37)

Post hoc Datenanalysen

8. Astellas Pharma GmbH. *Post hoc* Analysen für die Studie GLOW. 2024. (52)

Publikation

9. Shah, M. A., Shitara, K., Ajani, J. A., Bang, Y. J., Enzinger, P. et al. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial. *Nat Med* 2023; 29(8): 2133-2141 (28).

Studie FAST

Studienberichte/Analysepläne

10. Ganymed Pharmaceuticals GmbH (now Astellas Pharma Global Development Inc. (APGD)). Clinical Study Report: Interim Analysis: 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). Stand: 07.09.2017. 2017. (50)
11. Astellas Pharma Global Development Inc. (APGD). 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). Stand: 23.08.2019. 2019. (23)

12. GANYMED Pharmaceuticals AG (now Astellas Pharma Global Development Inc. (APGD)). Statistical Analysis Plan (SAP): 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). Stand: 18.02.2016. 2016. (60)

Studienregistereinträge

13. Astellas Pharma Global Development, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT01630083. Efficacy and Safety of IMAB362 in Combination With the EOX Regimen for CLDN18.2-positive Gastric Cancer (FAST) [online]. Stand: 05.08.2024. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01630083> [Zugriff: 09.08.2024]. 2024. (38)
14. Astellas Pharma Global Development Inc. EUCTR: 2011-005285-38. 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) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005285-38 [Zugriff: 09.08.2024]. 0000. (39)
15. Astellas Pharma Global Development, Inc. ICTRP: NCT01630083. 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 [online]. Stand: 12.12.2020. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01630083> [Zugriff: 09.08.2024]. 2020. (40)
16. Astellas Pharma Global Development Inc. ICTRP: EUCTR2011-005285-38-DE. 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) - FAST [online]. Stand: 28.02.2019. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005285-38-DE> [Zugriff: 09.08.2024]. 2019. (41)

Post hoc Datenanalysen

17. Astellas Pharma GmbH. *Post hoc* Analysen für die Studie FAST. 2024. (53)

Publikationen

18. Lordick, F., Al-Batran, S. E., Ganguli, A., Morlock, R., Sahin, U. et al. Patient-reported outcomes from the phase II FAST trial of zolbetuximab plus EOX compared to EOX alone as first-line treatment of patients with metastatic CLDN18.2+ gastroesophageal adenocarcinoma. *Gastric Cancer* 2021; 24(3): 721-730 (29).

19. 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 (30).

Post hoc Datenanalysen – Metaanalyse aus den Studien GLOW und FAST

20. Astellas Pharma GmbH. Post hoc Analysen: Aggregierte Metaanalyse aus den Studien GLOW und FAST. 2024. (51)

Post hoc Datenanalysen – Ergänzende Analysen zu Übelkeit und Erbrechen aus den Studien GLOW und FAST

21. Astellas Pharma GmbH. Post hoc Analysen: Ergänzende Analysen zu Übelkeit und Erbrechen. 2024. (64)

Studie SPOTLIGHT (ergänzende Darstellung)

Studienberichte/Analysepläne

22. Astellas Pharma Global Development Inc. (APGD). Clinical Study Report: A Phase 3, Global, Multicenter, 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 - SPOTLIGHT. Version 1.0. Stand: 28.03.2023. 2023. (24)
23. Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD). Clinical Study Report: A Phase 3, Global, Multicenter, 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 - SPOTLIGHT. Version 2.0. Stand: 06.03.2024. 2024. (49)
24. Astellas Pharma Global Development Inc. (APGD). Statistical Analysis Plan (SAP). Final Version 2.0. 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. Stand: 13.09.2022. 2022. (26)

Studienregistereinträge

25. Astellas Pharma Global Development, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT03504397. A Phase 3 Efficacy, Safety and Tolerability Study of Zolbetuximab (Experimental Drug) Plus mFOLFOX6 Chemotherapy Compared to Placebo Plus mFOLFOX6 as Treatment for Gastric and Gastroesophageal Junction (GEJ) Cancer (Spotlight) [online]. Stand: 24.07.2024. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03504397> [Zugriff: 09.08.2024]. 2024. (42)
26. Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD). EUCTR: 2017-002567-17. 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 [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002567-17 [Zugriff: 09.08.2024]. 0000. (43)
27. Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD). ICTRP: PER-048-18. 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 [online]. Stand: 22.07.2024. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-048-18> [Zugriff: 09.08.2024]. 2024. (44)
28. Astellas Pharma Global Development, Inc. ICTRP: NCT03504397. 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 [online]. Stand: 08.05.2024. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03504397> [Zugriff: 09.08.2024]. 2024. (45)
29. Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD). AMIce: EUCTR2017-002567-17. 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 [online]. Stand: NN. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html> [Zugriff: 09.08.2024]. 0000. (47)

30. Astellas Pharma Global Development, Inc. ICTRP: JPRN-jRCT2080224032. 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 [online]. Stand: 22.01.2024. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224032> [Zugriff: 09.08.2024]. 2024. (46)

Post hoc Datenanalysen

31. Astellas Pharma GmbH. *Post hoc* Analysen für die Studie SPOTLIGHT. 2024. (54)

Publikationen

32. Shitara, K., Lordick, F., Bang, Y.-J., Enzinger, P., Ilson, D. et al. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18. 2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 401(10389): 1655-1668 (31).
33. Shitara, K., Lordick, F., Bang, Y.-J., Enzinger, P., Ilson, D. et al. Erratum: Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18. 2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 402(10398): 290 (32).
34. Shitara, K., Lordick, F., Bang, Y.-J., Enzinger, P., Ilson, D. et al. Erratum: Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18. 2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2024; 403(10421): 30. (33)

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis

der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-110: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-111: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-112: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-113: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-114: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Metaanalysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-115: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-116: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-117: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-118: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

- Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-119: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-120: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Zur Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzen von Zolbetuximab, einem Arzneimittel für ein seltenes Leiden, wird primär die Metaanalyse der randomisierten, kontrollierten Studien GLOW und FAST herangezogen, in denen die Wirksamkeit und Sicherheit von Zolbetuximab in Kombination mit einer Fluoropyrimidin und Platin-haltigen Chemotherapie gegenüber einer Fluoropyrimidin und Platin-haltigen Chemotherapie (GLOW: Placebo + CAPOX (Capecitabin + Oxaliplatin); FAST: EOX (Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin)) im Rahmen einer Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit CLDN18.2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, untersucht wurde. Maßgeblich ist jeweils der finale Datenschnitt (GLOW: 12.01.2024; FAST: 31.01.2019).

Im AWG liegt außerdem die randomisierte, kontrollierte Studie SPOTLIGHT vor, in der Zolbetuximab in Kombination mit mFOLFOX6 (Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure) gegenüber Placebo + mFOLFOX6 verglichen wurde. Aufgrund der fehlenden Zulassung wurde das Chemotherapie-Regime mFOLFOX6 im kürzlich abgeschlossenen Verfahren zu Pembrolizumab (2024-01-01-D-1024) nicht als Vergleichstherapie durch den G-BA berücksichtigt und wird demzufolge im vorliegenden Dossier nicht für die Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen. Die Ergebnisse zur Studie SPOTLIGHT werden aufgrund der Relevanz von mFOLFOX6 in der Versorgung ergänzend im Ergebnisteil (Abschnitt 4.3.1.3) beschrieben.

Bei GLOW und FAST handelt es sich um randomisierte, multizentrische Studien, in denen die Wirksamkeit und Sicherheit einer Erstlinienbehandlung von Zolbetuximab in Kombination mit einer Fluoropyrimidin und Platin-haltiger Chemotherapie gegenüber (Placebo in Kombination) mit einer Fluoropyrimidin und Platin-haltiger Chemotherapie (GLOW: Placebo + CAPOX; FAST: EOX) bei erwachsenen Patienten mit (CLDN18.2-positivem) u. a. Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, untersucht wurde. Die Chemotherapie-Regime CAPOX und EOX sind in Deutschland zugelassen und medizinisch inhaltlich vergleichbar.

Gemäß der VerfO des G-BA entsprechen beide Studien der Evidenzstufe Ib (8). Das Verzerrungspotenzial wurde jeweils als niedrig eingestuft, so dass die Studienqualität als „hoch“ zu beurteilen ist (siehe Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.2).

Auf Endpunktebene ergibt sich für alle Endpunkte, mit Ausnahme der PRO der Studie FAST, ein niedriges Verzerrungspotential. Die Ergebnissicherheit wird folglich als hoch eingeschätzt. Auf Basis der Einzelstudien kann ein „Hinweis“ auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Durch das offene Studiendesign bei der Studie FAST wird das Verzerrungspotenzial der

patientenberichteten Endpunkte als hoch bewertet. Auf dieser Basis kann für die PRO in der Studie FAST ein „Anhaltspunkt“ auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

In Gesamtheit betrachtet erlauben die beiden Studien GLOW und FAST einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Zolbetuximab mit hoher Aussagesicherheit der Ergebnisse. Da zwei RCT vorgelegt werden, deren Daten mittels einer Metaanalyse zusammengefasst werden, lässt sich auf deren Basis insgesamt ein **Beleg** für den Zusatznutzen von Zolbetuximab ableiten mit Ausnahme der PRO, bei welchen ein **Hinweis** auf ein Zusatznutzen abgeleitet werden kann.

Insgesamt liegt für ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leides durch die metaanalytische Zusammenfassung zweier aussagekräftiger Studien und die ergänzende Darstellung einer dritten aussagekräftigen Studie eine äußerst robuste Datenlage vor.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Zolbetuximab wurde am 19.09.2024 zugelassen und stellt die erste hochspezifische auf Magenkarzinom-Zellen abzielende Biomarker-basierte Therapie für Patienten mit HER2-negativem, CLDN18.2-positivem Adenokarzinom des Magens und des GEJ dar. Es handelt sich zudem um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (2, 3), wodurch der medizinische Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 3 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt und Nachweise zum medizinischen Nutzen bzw. Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT nicht vorgelegt werden müssen.

Die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Zolbetuximab erfolgt nachfolgend primär anhand der Metaanalyse der Studien GLOW und FAST auf Basis der jeweiligen finalen Datenschnitte. (GLOW: finaler Datenschnitt vom 12.01.2024; FAST: finaler Datenschnitt vom 31.01.2019).

Die in den beiden als relevant identifizierten Studien GLOW und FAST eingesetzten Chemotherapieregime CAPOX und EOX sind in Deutschland zugelassen und medizinisch inhaltlich vergleichbar. Aufgrund der vergleichbaren Studiendesigns, Gabe der Studienmedikation und Prüfpläne, sowie der Homogenität der im Rahmen dieses Dossiers dargestellten Populationen wurde eine gemeinsame Effektschätzung im Sinne einer metaanalytischen Zusammenfassung der Studien als methodisch sinnvoll bewertet und durchgeführt. Für einzelne Endpunkte, bei denen keine Metaanalyse möglich war, wurden die Ergebnisse der Einzelstudien herangezogen.

Basierend auf der insgesamt hohen Aussagekraft der Nachweise der Einzelstudien wird im Rahmen der Metaanalyse der Zusatznutzen mit der Aussagesicherheit „**Beleg**“ abgeleitet, mit Ausnahme der PRO, für welche ein „**Hinweis**“ auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden kann (siehe auch Abschnitt 4.4.1).

In der Gesamtschau kann die in diesem Dossier dargestellte Patientenpopulation hinsichtlich demographischer und krankheitsspezifischer Charakteristika als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext angesehen werden (Abschnitt 4.3.1.2.1). Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Eine Verlängerung des OS stellt für die Patientenpopulation mit begrenzter Überlebensdauer der Endpunkt mit der höchsten Patientenrelevanz dar.

In der Metaanalyse der finalen Datenschnitte waren 72,6 % (225/310) der Patienten unter Zolbetuximab + Kombinationschemotherapie sowie 83,9 % (261/311) der Patienten unter Kombinationschemotherapie verstorben. Das kombinierte mediane OS aus GLOW und FAST betrug 14,4 versus 11,1 Monate, was einem Unterschied im medianen Überleben von 3,3 Monaten zugunsten von Zolbetuximab entspricht. Gegenüber der Kombinationschemotherapie konnte durch Zolbetuximab das Sterberisiko statistisch signifikant um 30 % reduziert werden (HR: 0,699 (95 %-KI [0,582; 0,839]), $p = 0,0001$). Auch

bei den Überlebensraten zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil. Zu Monat 24 waren diese im Interventionsarm bereits 80 % höher und ab Monat 36 mehr als doppelt so hoch als im Vergleichsarm. Die genannten Effekte sind in den Einzelstudien konsistent statistisch signifikant zugunsten der Therapie mit Zolbetuximab. Die ergänzend dargestellte Studie SPOTLIGHT bestätigt den statistisch signifikanten und klinisch hochrelevanten Vorteil von Zolbetuximab.

Fazit zur Mortalität:

Das Magenkarzinom hat eine schlechte Überlebensprognose und die Patienten im AWG befinden sich in einer palliativen Therapiesituation. Aufgrund der Verlängerung der Überlebensdauer gegenüber CAPOX oder EOX liegt eine bisher nicht erreichte klinisch hochrelevante große Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch Zolbetuximab vor. Daraus ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben – bewertet durch IRC

Eines der Haupttherapieziele bei einer unheilbaren Erkrankung wie dem fortgeschrittenen Magenkarzinom ist das Hinauszögern eines weiteren Fortschreitens der Erkrankung und der damit assoziierten patientenrelevanten Folgen, da den Patienten keine kurativen Therapiemöglichkeiten mehr zur Verfügung stehen. Im Vordergrund der palliativen Therapie steht daher ein möglichst langes Aufrechterhalten des aktuellen Gesundheitszustands sowie der Lebensqualität durch eine Verzögerung der Krankheitsprogression.

In der Metaanalyse der finalen Datenschnitte hatten 59,4 % (184/310) der Patienten unter Zolbetuximab + Kombinationschemotherapie sowie 72,7 % (226/311) der Patienten unter Kombinationschemotherapie ein Progressionsereignis erlitten. Das Risiko einer Progression oder des Todes konnte unter Zolbetuximab statistisch signifikant um 37 % reduziert werden (HR: 0,629 (95 %-KI [0,513; 0,772]); $p < 0,0001$). Die Effekte sind konsistent in den Einzelstudien.

Symptomatik anhand von patientenberichteten Fragebögen

Die Beurteilung der Symptomatik ist für die Patienten per se als patientenrelevant zu betrachten, da diese als belastend empfunden wird und das tägliche Leben einschränken kann. Zur Darstellung der allgemeinen Symptomatik wurde in den Studien GLOW und FAST der Fragebogen EORTC QLQ-C30 herangezogen. Um sicherzustellen, dass die relevante Magen- und GEJ-Krebsspezifische Symptomatik angemessen abgedeckt wurde, wurde in der Studie GLOW der krankheitsspezifische Fragebogen EORTC QLQ-OG25 verwendet und durch zwei Items des EORTC QLQ-STO22 ergänzt. In der Studie FAST wurde der gesamte EORTC QLQ-STO22 Fragebogen erhoben, eine Erhebung des EORTC QLQ-OG25 erfolgte nicht.

EORTC QLQ-C30

In Bezug auf die Symptomatik ergab sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Zolbetuximab für die Symptomskala Diarrhö (HR: 0,707 (95 %-KI [0,550; 0,910]), $p = 0,0071$).

Der Nachteil in der Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ (EORTC QLQ-C30; HR: 1,465 (95 %-KI [1,182; 1,817]), $p = 0,0005$) wird im Rahmen der Sicherheit berücksichtigt, da Übelkeit und Erbrechen auch als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (UEBI) definiert wurden.

Für alle weiteren Items/Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 ergaben sich hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der generellen Symptomatik keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

EORTC QLQ-OG25

Der Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25 wurde in der Studie FAST nicht erhoben, daher konnte auch keine Metaanalyse durchgeführt werden.

In der Studie GLOW zeigte sich für die Symptomskala „Trockener Mund“ ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Zolbetuximab + CAPOX (HR: 0,695 (95 %-KI [0,534; 0,906]; $p = 0,0067$). Bei der Symptomskala „Reflux“ wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Kontrollarms beobachtet (HR: 1,332 (95 %-KI [1,023; 1,734]; $p = 0,0331$). Für alle weiteren Symptomskalen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

EORTC QLQ-STO22

In der Studie GLOW wurde nicht der gesamte Fragebogen EORTC QLQ-STO22 erhoben, folglich konnte keine Metaanalyse für alle Items durchgeführt werden.

In der Studie FAST ergab sich für „Trockener Mund“ ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des Zolbetuximab-Arms (HR: 0,519 (95 %-KI [0,272; 0,988]; $p = 0,0458$). Dies ist konsistent mit den Ergebnissen zum EORTC QLQ-OG25 der Studie GLOW. Für alle weiteren Symptomskalen bzw. Einzelsymptome wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet.

Schmerzintensität anhand der NRS

Die Schmerzintensität wurde mittels der NRS erfasst. Der Endpunkt „Schmerzintensität anhand der NRS“ wurde in der Studie GLOW erhoben, nicht aber in der Studie FAST. Folglich konnte keine Metaanalyse durchgeführt werden.

In der Studie GLOW zeigte sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Schmerzintensität anhand der NRS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

EQ-5D VAS

Mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D schätzen die Patienten selbständig auf einer Skala von 0–100 ihren Gesundheitszustand ein, worin sich unmittelbar die Belastung der Patienten z. B. bedingt durch eine ausgeprägte Symptomatik widerspiegelt. Der EQ-5D-5L wurde in der Studie GLOW erhoben, jedoch nicht in der Studie FAST. Infolge war die Durchführung einer Metaanalyse nicht möglich.

Für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ ergab sich in der Studie GLOW kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Der Gesundheitszustand blieb auch unter der zusätzlichen Therapie mit Zolbetuximab erhalten.

Fazit zur Morbidität:

Eines der Haupttherapieziele bei einer unheilbaren Erkrankung wie dem fortgeschrittenen Magenkarzinom ist das Hinauszögern eines weiteren Fortschreitens der Erkrankung und der damit assoziierten patientenrelevanten Folgen. Patienten unter Zolbetuximab profitieren von einem deutlich verringerten Risiko, eine Krankheitsprogression zu erleiden. Einzelne Effekte in Symptomskalen (Diarrhö, Trockener Mund) unterstreichen den positiven Therapieeffekt von Zolbetuximab. Relevante Nachteile in Symptomskalen spiegeln das Nebenwirkungsprofil sowohl von Zolbetuximab als auch der Chemotherapien wider und werden unter der Sicherheit eingeordnet.

Fragebögen zu dem Gesundheitszustand zeigten keine relevanten Unterschiede. Es ist hervorzuheben, dass ein Erhalt des Gesundheitszustands bei gleichzeitiger Verlängerung des Gesamtüberlebens und der progressionsfreien Zeit durch Zolbetuximab in der vorliegenden Therapiesituation besonders relevant ist.

Für die Nutzendimension Morbidität lässt sich insgesamt **ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableiten.**

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

Bei onkologischen Indikationen dient der Fragebogen EORTC QLQ-C30 als anerkanntes, validiertes Messinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten (21).

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30, lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen in der Metaanalyse vor. Für Zolbetuximab ergab sich in der Studie FAST beim globalen Gesundheitsstatus ein Vorteil, ansonsten ergaben sich keine weiteren Unterschiede. Basierend auf den graphischen Darstellungen des Verlaufs bleibt der globale Gesundheitsstatus über die Zeit erhalten.

Fazit zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität:

In der palliativen Behandlungssituation des fortgeschrittenen Magenkarzinoms ist der möglichst lange Erhalt der Lebensqualität ein wichtiges Therapieziel. Für den Gesamtscore des EORTC-C30-Fragebogens zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Insgesamt konnte die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter Zolbetuximab aufrechterhalten werden. Das vermehrte Auftreten bekannter Nebenwirkungen im AWG, insbesondere Übelkeit und Erbrechen, führte demnach nicht zu einem signifikanten Unterschied in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Für die Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich **kein Zusatznutzen**.

Sicherheit

UE stellen einen individuell wahrgenommenen oder objektiv feststellbaren physischen oder psychischen Schaden für den Patienten dar, der zu Verkürzung der Lebenserwartung, Erhöhung der Morbidität oder Beeinträchtigung der Lebensqualität führt oder führen kann.

Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) UE

Im Rahmen der Metaanalyse unter Einbeziehung der Studien GLOW und FAST ergab sich für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) UE“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Kontrollarms zwischen den Behandlungsarmen (HR: 1,221 (95 %-KI [1,009; 1,478]), $p = 0,0404$).

Zusatzanalysen zeigten, dass der beobachtete Effekt durch das frühe Auftreten der UE Übelkeit und Erbrechen bedingt war und alle weiteren schweren UE zwischen Interventions- und Vergleichsarm ausgeglichen waren (Schwere UE ohne Übelkeit und Erbrechen, HR 1,061 (95 %-KI [0,872; 1,290]), $p = 0,5545$; Schwere UE ohne Übelkeit und Erbrechen an Tag 1 der Behandlung, 1,145 ([0,943, 1,391]), $p = 0,1707$). Die beobachteten Ergebnisse sind somit insbesondere den Ereignissen Übelkeit und Erbrechen zu attribuieren.

Bei differenzierter Betrachtung und Beurteilung der schweren UE auf Basis der SOC und PT zeigten sich für die PT „Neutropenie“, „Übelkeit“, „Erbrechen“ und „Verminderter Appetit“ signifikante Unterschiede zugunsten des Kontrollarms. Alle Ereignisse hinsichtlich Übelkeit und Erbrechen waren vom Schweregrad 3. Die Schweregrade 4 und 5 traten dabei nicht auf. Es handelt sich durchweg um bekannte Nebenwirkungen der zugrunde liegenden Chemotherapie-Regime, die auch im Rahmen der UEBI erhoben wurden.

Schwerwiegende UE

Bei Betrachtung der Metaanalyse unter Einbeziehung der Studien GLOW und FAST ergab sich für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR: 0,998 (95 %-KI [0,787; 1,266]), $p = 0,9890$).

Bei differenzierter Betrachtung und Beurteilung der SUE auf Basis der SOC und PT konnte jeweils ein signifikanter Vorteil (SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und

Mediastinums“) und ein signifikanter Nachteil (SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“) für Zolbetuximab beobachtet werden, woraus sich insgesamt weder ein Vor- noch ein Nachteil der zusätzlichen Gabe von Zolbetuximab im Vergleich zur alleinigen Kombinationschemotherapie ableiten lässt.

Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE

Es ergab sich bei Betrachtung der Metaanalyse für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR: 1,243 (95 %-KI [0,914; 1,692]), $p = 0,1658$). Im Kontext der Gabe einer Zusatztherapie ist dies als positiv zu werten. Der häufigste Abbruchgrund in beiden Armen betraf die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“. Insgesamt waren die Abbruchraten zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Das Konzept der UEBI wird angewandt, um das Sicherheitsprofil eines Wirkstoffes oder einer Wirkstoffklasse umfassend zu definieren und zu überwachen. Zu diesem Zweck wurden UEBI spezifisch für Zolbetuximab definiert und analysiert.

Bei den UEBI „Übelkeit“, „Erbrechen“ und „Infusionsbedingte Reaktionen“ zeigten sich im Rahmen der Metaanalyse unter Einbeziehung der Studien GLOW und FAST Nachteile für die zusätzliche Therapie mit Zolbetuximab. Für alle weiteren definierten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen im Rahmen der Metaanalyse. Es ergab sich bei der Studie GLOW einzig bei dem UEBI „Neutropenie“ (nicht schwer) ein signifikanter Nachteil für die zusätzliche Therapie mit Zolbetuximab. Darüber hinaus waren die meisten UEBI von der Ausprägung „nicht schwer“. Im Kontrollarm verstarben zwei Patienten aufgrund einer Neutropenie.

Die Unterschiede bei Übelkeit und Erbrechen wurden bereits im Rahmen der Darstellung der UE nach SOC und PT erfasst. Infusionsbedingte Reaktionen sind bei zusätzlicher Gabe eines Biologikums zu einer Kombinationschemotherapie ebenfalls zu erwarten und sind mehrheitlich getrieben durch das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen.

Einordnung der Ergebnisse zur Verträglichkeit

Die beobachteten Nebenwirkungen sind (aufgrund der zielgerichteten Wirkung von Zolbetuximab nicht unerwartet) hauptsächlich im gastrointestinalen Bereich lokalisiert und die beobachteten Ergebnisse der Gesamt UE, insbesondere der schweren UE, sind den Ereignissen Übelkeit und Erbrechen zu attribuieren.

Übelkeit war mit einer medianen Dauer von drei Tagen ein temporäres UE. Episoden von Erbrechen lösten sich im Median innerhalb des gleichen Tages wieder auf (1, 64). Es ergaben sich darauf basierend auch keine signifikanten Unterschiede in den Abbruchraten. Das Management dieser Nebenwirkungen ist allgemein etabliert. Grundsätzlich sind diese Nebenwirkungen in onkologischen Behandlungszentren bekannt und handhabbar (69). Über eine antiemetische Prophylaxe und Optimierung der Infusionsdauer können diese gelindert oder sogar vermieden werden, was sich auch in der Fachinformation widerspiegelt.

Fazit zur Sicherheit:

Die Mehrheit der aufgetretenen Nebenwirkungen spiegelt das bereits bekannte Nebenwirkungsprofil der eingesetzten Chemotherapien wider. Durch die zusätzliche Gabe von Zolbetuximab kommt es zum Teil zu erhöhten Raten dieser Nebenwirkungen, jedoch wird die Komplexität des Nebenwirkungsprofils durch die Kombination nicht zusätzlich gesteigert. Die beobachteten Nebenwirkungen sind (aufgrund der zielgerichteten Wirkung von Zolbetuximab nicht unerwartet) hauptsächlich im gastrointestinalen Bereich lokalisiert und die beobachteten Ergebnisse der Gesamt UE, insbesondere der schweren UE, sind den Ereignissen Übelkeit und Erbrechen zu attribuieren. Übelkeit war mit einer medianen Dauer von drei Tagen ein temporäres UE. Episoden von Erbrechen lösten sich im Median innerhalb des gleichen Tages wieder auf. Darüber hinaus traten diese UE vor allem im ersten Behandlungszyklus auf, in folgenden Zyklen nahm die Inzidenz ab. Übelkeit und Erbrechen sind im AWG bekannte und handhabbare Nebenwirkungen, die sich mit antiemetischer Prophylaxe mildern oder sogar verhindern lassen können.

Unter Abwägung der beobachteten Effekte, insbesondere unter Berücksichtigung der fehlenden Unterschiede hinsichtlich der Gesamtraten an SUE und Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE, sowie der Tatsache, dass Zolbetuximab zusätzlich gegeben wird, ergibt sich insgesamt **kein Zusatznutzen** in der Nutzenkategorie Sicherheit.

Subgruppenebene

Im Rahmen der Einzelstudien und der Metaanalyse unter Einbeziehung der Studien GLOW und FAST wurden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt. Grundlage für die Auswahl der Subgruppenanalysen waren die *a priori* definierten Subgruppenanalysen der Studie GLOW, da diese die zulassungsrelevante Studie mit der größten Patientenpopulation darstellt. Bei Auftreten von Interaktions-p-Werten $< 0,05$ wurden neben dem Gesamteffekt auch die einzelnen Subgruppenergebnisse in die Interpretation der Gesamtergebnisse einbezogen. Die Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen der Einzelstudien befinden sich im Anhang 4-G1, Anhang 4-G2 und Anhang 4-G4.

Insgesamt wurden zwölf Hinweise auf eine Interaktion in den Subgruppenanalysen der Metaanalyse der Studien GLOW und FAST beobachtet. Aufgrund der Vielzahl an durchgeführten Subgruppenanalysen ist es wahrscheinlich, dass die beobachteten signifikanten Interaktionstests auf multiples Testen zurückzuführen sind und es sich um Zufallseffekte ohne medizinische Rationale handelt. Es kann insgesamt nicht von einer relevanten Effektmodifikation durch die untersuchten Ausprägungen ausgegangen werden. Eine getrennte Betrachtung einzelner Subgruppen ist demnach nicht sachgerecht.

Tabelle 4-121 gibt einen Überblick über die Ableitung des Zusatznutzens.

Tabelle 4-121: Zusammenfassung der Ergebnisse und Ableitung des Zusatznutzens

Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie		(Placebo +) Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie	Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median ^a Monate	n/N (%)	Median ^a Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^{c,d}	
Mortalität						
Gesamtüberleben						
Metaanalyse	225/310 (72,6)	14,4 ^e	261/311 (83,9)	11,1 ^e	0,699 [0,582; 0,839] p = 0,0001 Überlebensraten (Monate) ^e 12M: 58 % vs. 47 % 24M: 30 % vs. 17 % 36M: 18 % vs. 8 % 48M: 14 % vs. 7 %	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
<i>GLOW</i>	180/254 (70,9)	14,3	207/253 (81,8)	12,2	0,763 [0,622; 0,936] p = 0,0094	
<i>FAST</i>	45/56 (80,4)	16,5	54/58 (93,1)	8,9	0,493 [0,328; 0,742] p = 0,0006	
Morbidität						
Progressionsfreies Überleben (IRC)						
Metaanalyse	184/310 (59,4)	n. b. ^f	226/311 (72,7)	n. b. ^f	0,629 [0,513; 0,772] p < 0,0001	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<i>GLOW</i>	153/254 (60,2)	8,2	182/253 (71,9)	6,8	0,689 [0,552; 0,860] p = 0,0009	
<i>FAST</i>	31/56 (55,4)	9,0	44/58 (75,9)	5,7	0,387 [0,231; 0,646] p = 0,0002	
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30						
Übelkeit und Erbrechen (Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte)^g						
Metaanalyse	189/310 (61,0)	n. b. ^f	170/311 (54,7)	n. b. ^f	1,465 [1,182; 1,817] p = 0,0005	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<i>GLOW</i>	164/254 (64,6)	1,7	144/253 (56,9)	3,9	1,575 [1,248; 1,986] p = 0,0001	
<i>FAST</i>	25/56 (44,6)	5,7	26/58 (44,8)	5,7	0,947 [0,535; 1,676] p = 0,8583	
Diarrhö (Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte)^g						
Metaanalyse	112/310 (36,1)	n. b. ^f	143/311 (46,0)	n. b. ^f	0,707 [0,550; 0,910] p = 0,0071	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<i>GLOW</i>	98/254 (38,6)	9,1	123/253 (48,6)	5,0	0,765 [0,584; 1,001] p = 0,0519	
<i>FAST</i>	14/56 (25,0)	26,1	20/58 (34,5)	6,2	0,408 [0,200; 0,834] p = 0,0115	
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25						
Reflux (Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte)^g						
<i>GLOW</i>	124/254 (48,8)	4,4	110/253 (43,5)	6,3	1,332 [1,023; 1,734] p = 0,0331	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie		(Placebo +) Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie	Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median ^a Monate	n/N (%)	Median ^a Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^{c,d}	
Trockener Mund (Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte)^g						
<i>GLOW</i>	103/254 (40,6)	8,1	129/253 (51,0)	4,2	0,695 [0,534; 0,906] p = 0,0067	
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-STO22						
Trockener Mund (Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte)^g						
<i>FAST</i>	18/56 (32,1)	8,8	22/58 (37,9)	3,1	0,519 [0,272; 0,988] p = 0,0458	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30						Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit						
UE Gesamt (ergänzend)						
Metaanalyse	306/309 (99,0)	n. b. ^f	301/306 (98,4)	n. b. ^f	2,063 [1,739; 2,448] p < 0,0001	
<i>GLOW</i>	251/254 (98,8)	0,0	244/249 (98,0)	0,1	2,242 [1,856; 2,709] p < 0,0001	
<i>FAST</i>	55/55 (100,0)	0,0	57/57 (100,0)	0,0	1,420 [0,951; 2,120] p = 0,1226	
Schwere UE						
Metaanalyse	227/309 (73,5)	n. b. ^f	209/306 (68,3)	n. b. ^f	1,221 [1,009; 1,478] p = 0,0404	
<i>GLOW</i>	186/254 (73,2)	2,6	175/249 (70,3)	3,6	1,229 [0,997; 1,515] p = 0,0575	
<i>FAST</i>	41/55 (74,5)	2,9	34/57 (59,6)	3,4	1,182 [0,741; 1,884] p = 0,4835	Zusatznutzen nicht belegt
Ergänzende Analyse 1: Schwere UE ohne Übelkeit und Erbrechen						
Metaanalyse	210/309 (68,0)	n. b. ^f	205/306 (67,0)	n. b. ^f	1,061 [0,872; 1,290] p = 0,5545	
Ergänzende Analyse 2: Schwere UE ohne Übelkeit und Erbrechen an Tag 1 der Behandlung						
Metaanalyse	217/309 (70,2)	n. b. ^f	205/306 (67,0)	n. b. ^f	1,145 [0,943; 1,391] p = 0,1707	
SUE						
Metaanalyse	139/309 (45,0)	n. b. ^f	140/306 (45,8)	n. b. ^f	0,998 [0,787; 1,266] p = 0,9890	
<i>GLOW</i>	123/254 (48,4)	8,6	126/249 (50,6)	8,0	0,972 [0,756; 1,251] p = 0,8199	
<i>FAST</i>	16/55 (29,1)	n. e.	14/57 (24,6)	n. e.	1,241 [0,605; 2,546] p = 0,5524	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie		(Placebo +) Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie versus (Placebo +) Chemotherapie	Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median ^a Monate	n/N (%)	Median ^a Monate	HR ^b [95 %-KI] p- Wert ^{c,d}	
Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE						
Metaanalyse	92/309 (29,8)	n. b. ^f	75/306 (24,5)	n. b. ^f	1,243 [0,914; 1,692] p = 0,1658	
<i>GLOW</i>	81/254 (31,9)	n. e.	64/249 (25,7)	n. e.	1,291 [0,928; 1,796] p = 0,1285	
<i>FAST</i>	11/55 (20,0)	n. e.	11/57 (19,3)	n. e.	0,965 [0,409; 2,274] p = 0,9320	
<p>GLOW: Zolbetuximab + CAPOX versus Placebo + CAPOX. Finaler Datenschnitt: 12.01.2024 FAST: Zolbetuximab + EOX versus EOX. Finaler Datenschnitt: 31.01.2019 Metaanalyse basierend auf inverser Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte und Varianzen. a: Mediane basierend auf der Brookmeyer-Crowley Methode b: GLOW: HR und 95% KI basierend auf stratifiziertem (Region [Asien vs. nicht-Asien], Anzahl der Organe mit Metastasen [0-2 vs. ≥ 3] und vorherige Gastrektomie [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell. FAST: HR und 95% KI basierend auf stratifiziertem (Messbarkeit der Erkrankung gemäß RECIST v1.1 zu <i>Baseline</i> [messbar vs. nicht messbar]) Cox-Regressionsmodell. c: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test. d: Angaben zur Heterogenität für Endpunkte, für die eine metanalytische Zusammenfassung durchgeführt werden konnte, befinden sich im Modul 4A (Abschnitt 4.3.1.3). e: Mediane und Überlebensraten ergänzend berechnet auf Basis einer gepoolten Analyse. Überlebensraten basierend auf Kaplan-Meier. Konfidenzintervalle basierend auf log-log Transformation nach Kalbfleisch-Prentice. f: Median aufgrund aggregierter Metaanalyse für diesen Endpunkt nicht berechnet. g: Zunahme des Scores um mindestens die MID ist gleichbedeutend mit einer Verschlechterung der Symptomatik.</p> <p>Abkürzungen: CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; EORTC QLQ-C30: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i> (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 Items); EORTC QLQ-OG25: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Oesophago-Gastric Module 25</i>; EORTC QLQ-STO22: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Stomach 22</i>; EOX: Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin; HR: <i>Hazard Ratio</i>; IRC: <i>Independent Review Committee</i>; KI: Konfidenzintervall; MID: <i>Minimal Important Difference</i>; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. b.: Nicht berechenbar; n. e.: Nicht erreicht; RECIST: <i>Response Criteria in Solid Tumors</i>; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.</p>						

Fazit:

Patienten im Anwendungsgebiet haben eine schlechte Prognose und einen hohen Bedarf an innovativen therapeutischen Optionen. Für Patienten mit HER2-negativen Tumoren stehen nur bei PD-L1 exprimierenden Tumoren die Immuntherapien Nivolumab ($CPS \geq 5$) sowie Pembrolizumab ($CPS \geq 1$) zur Verfügung. Diese limitierten Optionen stehen im Kontrast zur seit 2010 verfügbaren zielgerichteten Therapie mit Trastuzumab für HER2-positivem Magenkarzinom Patienten.

Erstmalig wurde mit CLDN18.2 ein Biomarker identifiziert, durch den für Patienten mit einem HER2-negativen Magenkarzinom ein/e deutliche/r Therapiefortschritt bzw. Innovation ermöglicht werden kann, da bei Nachweis von CLDN18.2 der Einsatz von Zolbetuximab möglich ist, das gezielt gegen CLDN18.2 entwickelt worden ist.

Zolbetuximab stellt somit die erste hochspezifische auf Magenkarzinom-Zellen abzielende Biomarker-basierte Therapie für Patienten mit HER2-negativem, CLDN18.2-positivem Adenokarzinom des Magens dar.

Basierend auf der insgesamt hohen Aussagekraft der Nachweise der Einzelstudien wird für die Metaanalyse der Zusatznutzen mit der Aussagesicherheit „**Beleg**“ abgeleitet. Lediglich für die Endpunkte zum EORTC QLQ-C30 kann ein „**Hinweis**“ auf ein Zusatznutzen abgeleitet werden.

Durch die zielgerichtete Behandlung mit Zolbetuximab wird erstmalig der hohe medizinische Bedarf nach einer auf Magenkarzinom-Zellen abzielenden Biomarker-basierten Therapie für Patienten mit HER2-negativem und CLDN18.2-positivem Adenokarzinom des Magens und des GEJ adressiert.

Zolbetuximab zeigt folgende statistisch signifikante, klinisch hochrelevante und patientenrelevante Vorteile:

- Eine erhebliche Reduktion des Sterberisikos um 30 % und mehr als eine Verdopplung der 36- bzw. 48-Monats-Überlebensraten in der therapeutisch schwierigen palliativen Therapiesituation des fortgeschrittenen Magenkarzinoms. Dadurch liegt eine große Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor.
- Eine statistisch signifikante deutliche Reduktion des Risikos der Progression oder des Todes um 37 %. Unter Zolbetuximab bleiben ferner Krankheitssymptome kontrolliert und der Gesundheitszustand erhalten.
- Eine Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Kombination mit einem handhabbaren Nebenwirkungsprofil, womit ein maßgebliches Therapieziel in dieser schwierigen Indikation erreicht wird. Die auftretenden unerwünschten Ereignisse sind im AWG bereits bekannt und therapeutisch managebar, und waren im Studienverlauf überwiegend temporär.

Zolbetuximab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-haltiger Chemotherapie leistet einen therapeutisch bedeutsamen Beitrag zur Behandlung von fortgeschrittenen Adenokarzinomen des Magens oder des GEJ, da für das Patientenkollektiv mit HER2-negativen sowie CLDN18.2-positiven Tumoren eine auf Magenkarzinom-Zellen abzielende, Biomarker-basierte effektive Therapie erstmalig zur Verfügung steht. Die Therapie mit Zolbetuximab ist daher bereits in den Leitlinien abgebildet. In der Gesamtschau lässt sich eine nachhaltige und deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch Zolbetuximab feststellen. Die erzielten klinisch hochrelevanten Ergebnisse zum Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben überwiegen in dieser besonderen Therapiesituation den temporär erhöht auftretenden Raten an UE deutlich, weshalb insgesamt ein **Beleg auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** vorliegt.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-122: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN18.2 positiv sind	Beträchtlich
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>)	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Metaanalyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden

patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. Europäische Kommission (EK). BESCHLUSS DER KOMMISSION vom 26.11.2010 über die Ausweisung des Arzneimittels "Chimärer monoklonaler Antikörper gegen Claudin-18 Splice Variante 2" als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates. [online]. Stand: 26.11.2010. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010112692872/dec_92872_de.pdf [Zugriff: 10.09.2024]. 2010.
3. Europäische Kommission (EK). DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 26.3.2018 über die Übertragung der Ausweisung des Arzneimittels "Chimärer monoklonaler Antikörper gegen Claudin-18 Splice Variante 2" als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates. [online]. Stand: 26.03.2018. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180326140564/dec_140564_de.pdf [Zugriff: 12.09.2024]. 2018.
4. Europäische Kommission (EK). Union Register of medicinal products for human use. Product information. Vyloy [online]. Stand: 26.09.2024. URL: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1856.htm> [Zugriff: 02.10.2024]. 2024.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) – Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, PD-L1- Expression ≥ 1 , HER2-, Erstlinie, Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Chemotherapie) [online]. Stand: 20.06.2024. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10583/2024-06-20-AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-1024_TrG.pdf [Zugriff: 24.06.2024]. 2024.
6. Lefebvre, C., Manheimer, E., Glanville, J. Chapter 6: Searching for studies. In: Higgins J, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration [online]. Stand: 2011. URL: <https://work.cochrane.org/pubmed> [Zugriff: 16.04.2021]. 2011.
7. Wong, S. S. L., Wilczynski, N. L., Haynes, R. B. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. [online]. Stand: 29.08.2024. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3559/VerfO_2024-06-20_iK_2024-08-29.pdf [Zugriff: 10.09.2024]. 2024.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 7.0 vom 19.09.2023. [online]. Stand: 19.09.2023. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf [Zugriff: 10.06.2024]. 2023.
10. 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.
11. Zhang, L. Anxiety and depression in recurrent gastric cancer: Their prevalence and independent risk factors analyses. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100(51): e28358.
12. 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.
13. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [online]. Stand: 18.11.2023. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf [Zugriff: 12.09.2024]. 2023.
14. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry [online]. Stand: 12.2018. URL: <https://www.fda.gov/media/71195/download> [Zugriff: 12.09.2024]. 2018.
15. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel. Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010 [online]. Stand: 26.11.2010. URL: https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/g-ba/copy_of_ammog/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf [Zugriff: 08.08.2023]. 2010.
16. Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A. et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(5): 365-76.

17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung. Fragen pharmazeutischer Unternehmen. Dossiererstellung. [online]. Stand: 2024. URL: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#wie-soll-vor-dem-hintergrund-des-seit-veroffentlichung-des-methodenpapiers-60-am-5112020-neu-unterbreiteten-vorgehens-des-iqwig-zur-beurteilung-klinischer-relevanzschwellen-bei-komplexen-skalen-in-der-dossiererstellung-mit-der-bestimmung-von-klinischen-relevanzschwellen-bei-komplexen-skalen-umgegangen-werden> [Zugriff: 19.07.2024]. 2024.

18. van Reenen, M., Janssen, B., Stolk, E., Secnik Boye, K., Herdman, M. et al. EQ-5D-5L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. Version 3.0 [online]. Stand: 09.2019. URL: <https://euroqol.org/publications/user-guides/> [Zugriff: 13.09.2024]. 2019.

19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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]. Stand: 20.10.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4022/2016-10-20_AM-RL-XII_Ramucirumab_Magenkarzinom_D-224_TrG.pdf [Zugriff: 08.08.2023]. 2016.

20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus, CPS \geq 5, HER2-negativ, Erstlinie, Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie) [online]. Stand: 19.05.2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8518/2022-05-19_AM-RL-XII_Nivolumab_D-762_TrG.pdf [Zugriff: 10.11.2022]. 2022.

21. Hjermstad, M. J., Fossa, S. D., Bjordal, K., Kaasa, S. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. J Clin Oncol 1995; 13(5): 1249-54.

22. Ventana Medical Systems, Inc. Summary of VENTANA CLDN18 (43-14A) RxDx Assay Scoring Algorithm and Cutoff Development for Gastric Adenocarcinoma Including Gastroesophageal Junction (GEJ). 2023.

23. Astellas Pharma Global Development Inc. (APGD). 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). Stand: 23.08.2019. 2019.

24. Astellas Pharma Global Development Inc. (APGD). Clinical Study Report: A Phase 3, Global, Multicenter, 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 - SPOTLIGHT. Version 1.0. Stand: 28.03.2023. 2023.
25. Astellas Pharma Global Development Inc. (APGD). Clinical Study Report: A Phase 3, Global, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Efficacy Study of Zolbetuximab (IMAB362) Plus CAPOX Compared with Placebo Plus CAPOX as First-line Treatment of Subjects with Claudin (CLDN) 18.2-Positive, HER2-Negative, Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma - GLOW. Stand: 27.03.2023. 2023.
26. Astellas Pharma Global Development Inc. (APGD). Statistical Analysis Plan (SAP). Final Version 2.0. 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. Stand: 13.09.2022. 2022.
27. Astellas Pharma Global Development Inc. (APGD). Statistical Analysis Plan (SAP). Final Version 2.0. 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. Stand: 13.09.2022. 2022.
28. Shah, M. A., Shitara, K., Ajani, J. A., Bang, Y. J., Enzinger, P. et al. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial. *Nat Med* 2023; 29(8): 2133-2141.
29. Lordick, F., Al-Batran, S. E., Ganguli, A., Morlock, R., Sahin, U. et al. Patient-reported outcomes from the phase II FAST trial of zolbetuximab plus EOX compared to EOX alone as first-line treatment of patients with metastatic CLDN18.2+ gastroesophageal adenocarcinoma. *Gastric Cancer* 2021; 24(3): 721-730.
30. 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.
31. Shitara, K., Lordick, F., Bang, Y.-J., Enzinger, P., Ilson, D. et al. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 401(10389): 1655-1668.

32. Shitara, K., Lordick, F., Bang, Y.-J., Enzinger, P., Ilson, D. et al. Erratum: Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18. 2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 402(10398): 290.
33. Shitara, K., Lordick, F., Bang, Y.-J., Enzinger, P., Ilson, D. et al. Erratum: Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18. 2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2024; 403(10421): 30.
34. Astellas Pharma Global Development, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT03653507. A Study of Zolbetuximab (IMAB362) Plus CAPOX Compared With Placebo Plus CAPOX as First-line Treatment of Subjects With Claudin (CLDN) 18.2-Positive, HER2-Negative, Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma (GLOW) [online]. Stand: 09.08.2024. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03653507> [Zugriff: 09.08.2024]. 2024.
35. Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD). EUCTR: 2018-000519-26. A Phase 3, Global, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Efficacy Study of Zolbetuximab (IMAB362) Plus CAPOX Compared with Placebo Plus CAPOX as First-line Treatment of Subjects with Claudin (CLDN) 18.2-Positive, HER2-Negative, Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000519-26 [Zugriff: 09.08.2024]. 0000.
36. Astellas Pharma Global Development, Inc. ICTRP: JPRN-jRCT2080224166. A Study of Zolbetuximab (IMAB362) Plus CAPOX Compared with Placebo Plus CAPOX as First-line Treatment of Subjects with Claudin (CLDN) 18.2-Positive, HER2-Negative, Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma [online]. Stand: 20.11.2023. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224166> [Zugriff: 09.08.2024]. 2023.
37. Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD). AMIce: EUCTR2018-000519-26. 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 [online]. Stand: NN. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html> [Zugriff: 09.08.2024]. 0000.
38. Astellas Pharma Global Development, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT01630083. Efficacy and Safety of IMAB362 in Combination With the EOX Regimen for CLDN18.2-positive Gastric Cancer (FAST) [online]. Stand: 05.08.2024. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01630083> [Zugriff: 09.08.2024]. 2024.

39. Astellas Pharma Global Development Inc. EUCTR: 2011-005285-38. 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) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005285-38 [Zugriff: 09.08.2024]. 0000.
40. Astellas Pharma Global Development, Inc. ICTRP: NCT01630083. 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 [online]. Stand: 12.12.2020. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01630083> [Zugriff: 09.08.2024]. 2020.
41. Astellas Pharma Global Development Inc. ICTRP: EUCTR2011-005285-38-DE. 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) - FAST [online]. Stand: 28.02.2019. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005285-38-DE> [Zugriff: 09.08.2024]. 2019.
42. Astellas Pharma Global Development, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT03504397. A Phase 3 Efficacy, Safety and Tolerability Study of Zolbetuximab (Experimental Drug) Plus mFOLFOX6 Chemotherapy Compared to Placebo Plus mFOLFOX6 as Treatment for Gastric and Gastroesophageal Junction (GEJ) Cancer (Spotlight) [online]. Stand: 24.07.2024. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03504397> [Zugriff: 09.08.2024]. 2024.
43. Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD). EUCTR: 2017-002567-17. 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 [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002567-17 [Zugriff: 09.08.2024]. 0000.
44. Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD). ICTRP: PER-048-18. 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 SUB-JECTS WITH CLAUDIN (CLDN)18.2-POSITIVE, HER2-NEGATIVE, LOCALLY ADVANCED UNRESECTABLE OR METASTA-TIC GASTRIC OR GASTROESOPHAGEAL JUNCTION (GEJ) ADENOCARCINOMA [online]. Stand: 22.07.2024. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-048-18> [Zugriff: 09.08.2024]. 2024.

45. Astellas Pharma Global Development, Inc. ICTRP: NCT03504397. 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 [online]. Stand: 05.08.2024. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03504397> [Zugriff: 09.08.2024]. 2024.
46. Astellas Pharma Global Development, Inc. ICTRP: JPRN-jRCT2080224032. 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 [online]. Stand: 22.01.2024. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224032> [Zugriff: 09.08.2024]. 2024.
47. Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD). AMIce: EUCTR2017-002567-17. 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 [online]. Stand: NN. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html> [Zugriff: 09.08.2024]. 0000.
48. Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD). Clinical Study Report: A Phase 3, Global, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Efficacy Study of Zolbetuximab (IMAB362) Plus CAPOX Compared with Placebo Plus CAPOX as First-line Treatment of Subjects with Claudin (CLDN) 18.2-Positive, HER2-Negative, Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma - GLOW. Stand: 19.07.2024. 2024.
49. Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD). Clinical Study Report: A Phase 3, Global, Multicenter, 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 - SPOTLIGHT. Version 2.0. Stand: 06.03.2024. 2024.
50. Ganymed Pharmaceuticals GmbH (now Astellas Pharma Global Development Inc. (APGD)). Clinical Study Report: Interim Analysis: 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). Stand: 07.09.2017. 2017.
51. Astellas Pharma GmbH. Post hoc Analysen: Aggregierte Metaanalyse aus den Studien GLOW und FAST. 2024.
52. Astellas Pharma GmbH. Post hoc Analysen für die Studie GLOW. 2024.

53. Astellas Pharma GmbH. Post hoc Analysen für die Studie FAST. 2024.
54. Astellas Pharma GmbH. Post hoc Analysen für die Studie SPOTLIGHT. 2024.
55. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Magen (C16). Inzidenz, Altersstandardisierte Rate pro 100.000 Einwohner für die Jahre 1999-2019 in Deutschland, nach Geschlecht. [online]. Stand: 13.09.2022. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html [Zugriff: 13.09.2024]. 2022.
56. 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.
57. European Medicines Agency (EMA). EMA/378968/2024. EPAR. Vyloy. Stand: 25.07.2024. 2024.
58. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Nivolumab (OPDIVO®). Modul 4 Q. Erstlinienbehandlung der HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus mit PD-L1-Tumorexpression (CPS \geq 5) [online]. Stand: 15.11.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5314/2021_11_15_Modul4Q_Nivolumab.pdf [Zugriff: 16.08.2024]. 2021.
59. MSD Sharp & Dohme GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Pembrolizumab (KEYTRUDA®). Modul 4 A. KEYTRUDA® in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) [online]. Stand: 29.12.2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7395/2023_12_29_Modul4A_Pembrolizumab.pdf [Zugriff: 16.08.2024]. 2023.
60. Ganymed Pharmaceuticals GmbH (now Astellas Pharma Global Development Inc. (APGD)). Statistical Analysis Plan (SAP): 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). Stand: 18.02.2016. 2016.
61. Hardy, R. J., Thompson, S. G. Detecting and describing heterogeneity in meta-analysis. Stat Med 1998; 17(8): 841-56.
62. von Hippel, P. T. The heterogeneity statistic I(2) can be biased in small meta-analyses. BMC Med Res Methodol 2015; 15: 35.

63. Fayers, P. M., Aaronson, N. K., Bjordal, K., Groenvold, M., Curran, D. et al. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition) [online]. URL: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf> [Zugriff: 10.11.2023]. 2021.
64. Astellas Pharma GmbH. Post hoc Analysen: Ergänzende Analysen zu Übelkeit und Erbrechen. 2024.
65. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. 5-FU medac 50 mg/ml, Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 11.2021. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 15.10.2024]. 2021.
66. onkovis GmbH. Epi-onkovis 2 mg/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 11.2020. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 15.10.2024]. 2020.
67. onkovis GmbH. Oxaliplatin onkovis 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 12.2023. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 15.10.2024]. 2023.
68. CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH. Xeloda 150 mg Filmtabletten, Xeloda 500 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 07.2022. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 15.10.2024]. 2022.
69. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH). S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen. Langversion 1.3. AWMF-Registernummer: 032/054OL [online]. Stand: 02.2020. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-054OL1_S3_Supportiv_2020-07-abgelaufen.pdf [Zugriff: 10.06.2024]. 2020.
70. 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.
71. Astellas Pharma Global Development Inc. (APGD). Study Protocol Version 8.0: 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). Stand: 11.09.2017. 2017.
72. 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.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	09.08.2024	
Zeitsegment	1991 – 09. August 2024	
Suchfilter	Einschränkung auf Trials	
#	Suchbegriffe^a	Ergebnis
#1	Zolbetuximab OR Vyloy OR IMAB362 OR "IMAB-362" OR "1496553-00-4" OR Claudiximab OR "GC-182" (word variations have been searched)	53
#2	#1 Einschränkung auf [in trials]	53
a: Die Suche aller Suchschritte erfolgte in "All Text".		

Datenbankname	Ovid MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions®	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.08.2024	
Zeitsegment	1946 bis 09. August 2024	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 – <i>sensitivity- and precision-maximizing version</i> ^a Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – <i>Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity</i> ^b	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Zolbetuximab OR Vyloy OR IMAB362 OR IMAB-362 OR 1496553-00-4 OR Claudiximab OR GC-182).mp.	88
2	randomized controlled trial.pt.	618.637
3	controlled clinical trial.pt.	95.586
4	randomized.ab.	655.941
5	placebo.ab.	250.679
6	clinical trials as topic/	202.978
7	randomly.ab.	439.503
8	trial.ti.	315.183
9	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8	1.618.408
10	exp animals/ not humans/	5.247.134
11	9 NOT 10	1.491.133
12	randomized controlled trial.pt.	618.637
13	randomized.mp.	1.084.599
14	placebo*.mp.	273.393
15	12 OR 13 OR 14	1.168.524
16	1 AND 11	18
17	1 AND 15	15
18	16 OR 17	18
<p>a: Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. 6.4.11.1: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision). In: Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011.</p> <p>b: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association: JMLA. 2006;94(4):451-455.</p>		

Datenbankname	EMBASE®	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.08.2024	
Zeitsegment	1974 bis 09. August 2024	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien angelehnt an Wong 2006 – <i>Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity</i> ^a	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Zolbetuximab OR Vyloy OR IMAB362 OR IMAB-362 OR 1496553-00-4 OR Claudiximab OR GC-182).mp.	261
2	random*.tw.	544.119
3	placebo*.mp.	255.027
4	double-blind*.tw.	245.780
5	2 OR 3 OR 4	2.393.151
6	1 AND 5	78
a: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association: JMLA. 2006;94(4):451-455.		

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	09.08.2024
Suchstrategie	Zolbetuximab OR Vyloy OR IMAB362 OR IMAB-362 OR 1496553-00-4 OR Claudiximab OR GC-182 [Other terms]
Treffer	13

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	09.08.2024
Suchstrategie	Zolbetuximab OR Vyloy OR IMAB362 OR IMAB-362 OR 1496553-00-4 OR Claudiximab OR GC-182 [Search term]
Treffer	6

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	09.08.2024
Suchstrategie	Zolbetuximab OR Vyloy OR IMAB362 OR IMAB-362 OR 1496553-00-4 OR Claudiximab OR GC-182 [<i>Search term</i>]
Treffer	53 Einträge für 19 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden keine im Volltext gesichteten Dokumente ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	13	10	3
ICTRP	19	13	6
EU-CTR	6	3	3
Summe	$\Sigma = 38$	$\Sigma = 26$	$\Sigma = 12$

Abkürzungen: EU-CTR: *European Union – Clinical Trials Regulation*; ICTRP: *International Clinical Trials Registry Platform*.

Liste ausgeschlossener Registereinträge aus Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel:

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[001]	NCT04086758	ClinicalTrials.gov: NCT04086758. A Pharmacokinetic Study of Zolbetuximab (IMAB362) in Chinese Subjects With Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastro-esophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma. Stand: 07.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04086758 [Zugriff: 09.08.2024] 2024.	A5
[002]	NCT03528629	ClinicalTrials.gov: NCT03528629. A Study of IMAB362 in Japanese Subjects With Locally Advanced or Metastatic Gastric or Gastro-esophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma. Stand: 07.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03528629 [Zugriff: 09.08.2024] 2024.	A5
[003]	NCT03505320	ClinicalTrials.gov: NCT03505320. A Study of Zolbetuximab (IMAB362) in Adults With Gastric Cancer. Stand: 07.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03505320 [Zugriff: 09.08.2024] 2024.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[004]	NCT03816163	ClinicalTrials.gov: NCT03816163. A Study of Zolbetuximab (IMAB362) in Adults With Pancreatic Cancer. Stand: 07.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03816163 [Zugriff: 09.08.2024] 2024.	A1
[005]	NCT06396091	ClinicalTrials.gov: NCT06396091. A Study of Zolbetuximab With Chemotherapy in Adults With Pancreatic Cancer. [Zugriff: 09.08.2024] Stand: 07.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06396091 2024.	A5
[006]	NCT06048081	ClinicalTrials.gov: NCT06048081. Early Access Program for Zolbetuximab. Stand: 05.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06048081 [Zugriff: 09.08.2024] 2024.	A5
[007]	NCT01197885	ClinicalTrials.gov: NCT01197885. Efficacy and Safety Study of Multiple Doses of IMAB362 in Patients With Advanced Gastroesophageal Cancer. Stand: 07.2017. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01197885 [Zugriff: 09.08.2024] 2017.	A5
[008]	NCT05482893	ClinicalTrials.gov: NCT05482893. PT886 For Treatment of Patients With Metastatic/Advanced Gastric, Gastroesophageal Junction and Pancreatic Adenocarcinoma (the TWINPEAK Study). Stand: 08.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05482893 [Zugriff: 09.08.2024] 2024.	A5
[009]	NCT01671774	ClinicalTrials.gov: NCT01671774. Safety and Activity of IMAB362 in Combination With Zoledronic Acid and Interleukin-2 in CLDN18.2-positive Gastric Cancer. Stand: 08.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01671774 [Zugriff: 09.08.2024] 2024.	A5
[010]	NCT00909025	ClinicalTrials.gov: NCT00909025. Safety and Tolerability Study of Claudiximab in Patients With Advanced Gastroesophageal Cancer. Stand: 07.2017. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00909025 [Zugriff: 09.08.2024] 2017.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[11]	CTIS2024-510985-17-00	ICTRP: CTIS2024-510985-17-00. A Phase 2, Open-Label, Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of Zolbetuximab (IMAB362) in Combination with Nab-Paclitaxel and Gemcitabine (Nab-P + GEM) as First Line Treatment in Subjects with Claudin 18.2 (CLDN18.2) Positive, Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma - 8951-CL-5201 [online]. Stand: 07.2024. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-510985-17-00 2024.	A1
[12]	JPRN-jRCT2080224860	ICTRP: JPRN-jRCT2080224860. A Phase 2, Open-Label, Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of Zolbetuximab (IMAB362) in Combination with Nab-Paclitaxel and Gemcitabine (Nab-P + GEM) as First Line Treatment in Subjects with Claudin 18.2 (CLDN18.2) Positive, Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma [online]. Stand: 07.2024. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224860 2024.	A1
[13]	EUCTR2018-002551-15-ES	ICTRP: EUCTR2018-002551-15-ES. A Phase 2, Open-Label, Randomized Study to Assess the Antitumor Activity and Safety of Zolbetuximab (IMAB362) in Combination with Nab-Paclitaxel and Gemcitabine (Nab-P + GEM) as First Line Treatment in Subjects with Claudin 18.2 (CLDN18.2) Positive, Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma [online]. Stand: 02.2019. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002551-15-ES 2019.	A1
[14]	CTIS2024-511649-21-00	ICTRP: CTIS2024-511649-21-00. A Phase 2 Study of Zolbetuximab (IMAB362) as Monotherapy and in Combination with Chemotherapy and/or Immunotherapy in Subjects with Metastatic or Locally Advanced Unresectable Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma and Locoregional Gastric or GEJ Adenocarcinoma Whose Tumors are Claudin (CLDN) 18.2 Positive. - 8951-CL-0103 [online]. Stand: 07.2024. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-511649-21-00 2024.	A5
[15]	NCT03505320	ICTRP: NCT03505320. A Phase 2 Study of Zolbetuximab (IMAB362) as Monotherapy and in Combination With Chemotherapy and/or Immunotherapy in Subjects With Metastatic or Locally Advanced Unresectable Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma and Locoregional Gastric or GEJ Adenocarcinoma Whose Are Claudin (CLDN) 18.2 Positive [online]. Stand: 08.2024. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03505320 2024.	A5
[16]	NCT04086758	ICTRP: NCT04086758. A Phase 1 Pharmacokinetic Study of Zolbetuximab (IMAB362) in Chinese Subjects With Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastro-esophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma [online]. Stand: 08.2024. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04086758 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[17]	NCT06396091	ICTRP: NCT06396091. A Phase 1 Open-label Study to Assess the Safety and Tolerability of Zolbetuximab (IMAB362) in Combination With Chemotherapy (mFOLFIRINOX) in Participants With CLDN18.2 Positive Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma [online]. Stand: 07.2024. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06396091 2024.	A5
[18]	JPRN-jRCT2080223901	ICTRP: JPRN-jRCT2080223901. A Phase 1 Open-label Study of IMAB362 in Japanese Subjects with Locally Advanced or Metastatic Gastric or Gastro-esophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma [online]. Stand: 04.2024. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080223901 2024.	A5
[19]	NCT03528629	ICTRP: NCT03528629. A Phase 1 Open-label Study of IMAB362 in Japanese Subjects With Locally Advanced or Metastatic Gastric or Gastro-esophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma [online]. Stand: 08.2024. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03528629 2024.	A5
[20]	NCT01671774	ICTRP: NCT01671774. Multicenter, Open-label, Exploratory Phase I Pilot Study to Investigate Safety, Pharmacodynamics, and Pharmacokinetics of Immunological Effects and Activity of Combining Multiple Doses of IMAB362 With Immunomodulation (Zoledronic Acid, Interleukin-2) in Patients With Advanced Adenocarcinoma of the Stomach, the Lower Esophagus, or the Gastroesophageal Junction [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01671774 2020.	A5
[21]	EUCTR2009-017365-36-DE	ICTRP: EUCR2009-017365-36-DE. International, multicenter, open-label, phase II study to investigate the efficacy and safety of multiple doses of IMAB362 in patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or the lower esophagus - IMAB362 clinical study phase IIa-01 - GM-IMAB-001-02 [online]. Stand: 12.2015. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017365-36-DE 2015.	A5
[22]	NCT06048081	ICTRP: NCT06048081. A Global, Multicenter, Open-label, Early Access Program for Zolbetuximab (IMAB362) Plus mFOLFOX6 or CAPOX in Patients With Claudin18.2-Positive, HER2-Negative, Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma [online]. Stand: 06.2024. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06048081 2024.	A5
[23]	NCT00909025	ICTRP: NCT00909025. Clinical First-in-human Single-dose Escalation Study Evaluating the Safety and Tolerability of Claudiximab (iMAB-362) in Hospitalized Patients With Advanced Gastroesophageal Cancer. A Multi-center, Phase I, Open-label, i.v. Infusion Study [online]. Stand: 12.2017. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=2017 .	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[24]	EUCTR2018-002551-15	EU-CTR: 2018-002551-15. A Phase 2, Open-Label, Randomized Study to Assess the Antitumor Activity and Safety of Zolbetuximab (IMAB362) in Combination with Nab-Paclitaxel and Gemcitabine (Nab-P + GEM) as First Line Treatment in Subjects with Claudin 18.2 (CLDN18.2) Positive, Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002551-15 [Zugriff: 09.08.2024]. 0000.	A1
[25]	EUCTR2017-002566-50	EU-CTR: 2017-002566-50. A Phase 2 Study of IMAB362 as Monotherapy or in Combination with mFOLFOX6 in Subjects with Metastatic or Locally Advanced Unresectable Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma whose Tumors have High or Intermediate Claudin (CLDN) 18.2 Expression [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002566-50 [Zugriff: 09.08.2024]. 0000.	A5
[26]	EUCTR2009-017365-36	EU-CTR: 2009-017365-36. International, multicenter, open-label, phase II study to investigate the efficacy and safety of multiple doses of IMAB362 in patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or the lower esophagus [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017365-36 [Zugriff: 09.08.2024]. 0000.	A5

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-125 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-125 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Studie GLOW

Tabelle 4-123 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GLOW

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellungen und Hypothesen	<p>Die Studie GLOW ist eine internationale, multizentrische, randomisierte doppelblinde, Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit von Zolbetuximab in Kombination mit CAPOX im Vergleich zu Placebo in Kombination mit CAPOX als Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem humanem epidermalem Wachstumsfaktor-rezeptor 2 (HER2)-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (<i>Gastroesophageal Junction</i>, GEJ), deren Tumore Claudin (CLDN)-positiv sind, untersucht.</p> <p>Primäres Studienziel</p> <p>Das primäre Ziel der Studie war die Bewertung der Wirksamkeit von Zolbetuximab in Kombination mit CAPOX im Vergleich zu Placebo in Kombination mit CAPOX, gemessen anhand des progressionsfreien Überlebens (<i>Progression-free survival</i>, PFS) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN-positiv sind, in Erstlinienbehandlung.</p> <p>Die Hypothesentests für die primäre Analyse werden auf einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 durchgeführt.</p> <p>Die Nullhypothese lautete: Das PFS in Arm A wird im Vergleich zu Arm B nicht verlängert</p> <p>Die Alternativhypothese lautete: Das PFS in Arm A wird im Vergleich zu Arm B verlängert</p> <p>Sekundäre Studienziele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Wirksamkeit, gemessen anhand des Gesamtüberlebens (<i>Overall Survival</i>, OS) • Beurteilung der körperlichen Funktion (<i>Physical Function</i>, PF), des Items Schmerz des <i>Oesophago-Gastric Module 25</i> (OG25-Schmerz) und der Skala zum globalen Gesundheitszustand / Lebensqualität (<i>Global Health Status / Quality of Life</i>, GHS / QoL), gemäß <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i> (EORTC) • Beurteilung der Wirksamkeit, gemessen an der objektiven Ansprechrates (<i>Objective Response Rate</i>, ORR) • Beurteilung der Wirksamkeit, gemessen an der Dauer des Ansprechens (<i>Duration of Response</i>, DOR) • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Zolbetuximab

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> • Weitere Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (<i>Health-related Quality of Life</i>, HRQoL) anhand zusätzlicher Parameter, die mit den Fragebögen EORTC <i>Quality of Life Questionnaire</i> (QLQ)-C30 und QLQ-OG25 inklusive der STO22 Unterskala Aufstoßen, Schmerzintensität anhand der NRS und dem EuroQOL Five Dimensions Questionnaire 5L (EQ-5D-5L) gemessen wurden • Beurteilung der Pharmakokinetik von Zolbetuximab • Beurteilung des Immunogenitätsprofils von Zolbetuximab <p>Explorative Studienziele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Wirksamkeit, gemessen an der Zeit bis zur Krankheitsprogression (<i>Time to Progression</i>, TTP) • Beurteilung des PFS nach der 2. Therapielinie (PFS2) • Beurteilung der Krankheitskontrollrate (<i>Disease Control Rate</i>, DCR) • Bewertung potenzieller genomischer und/oder anderer Biomarker, die mit dem Behandlungsergebnis von Zolbetuximab und CAPOX korrelieren könnten. • Bewertung der Auslastung von Ressourcen im Gesundheitswesen (Health Resource Utilization, HRU)
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Globale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte Phase III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von Zolbetuximab in Kombination mit CAPOX im Vergleich zu Placebo in Kombination mit CAPOX als Erstlinienbehandlung bei Patienten mit CLDN18.2 positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens und des GEJ.</p> <p>Es sollten etwa 500 Patienten im Verhältnis 1:1 in eine von zwei Behandlungsgruppen randomisiert werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm A (Zolbetuximab in Kombination mit CAPOX) • Arm B (Placebo in Kombination mit CAPOX) <p>Die Randomisierung der Patienten erfolgte stratifiziert nach folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Region (Asien vs. Nicht-Asien) • Anzahl der Organe mit Metastasen (0-2 vs. ≥ 3) • Vorherige Gastrektomie (Ja vs. Nein) <p>Die Studie bestand aus folgenden Studienphasen:</p> <p><i>Screening:</i></p> <p>Der <i>Screening-Zeitraum</i> betrug 45 Tage ab Unterzeichnung der Einverständniserklärung (<i>Informed Consent Form</i>, ICF). Eine erneute Überprüfung von Laborwerten war</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>innerhalb des 45-tägigen <i>Screening-Zeitraums</i> zulässig. Ein erneutes <i>Screening</i> außerhalb des 45- Tage- Zeitraums war einmalig und nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor unter einer neuen Patientennummer gestattet. Computertomografien (CT) und Magnetresonanztomografien (MRT), die im Rahmen der routinemäßigen klinischen Behandlung eines Patienten (d. h. der Standardversorgung) vor Unterzeichnung des ICF durchgeführt wurden, konnten für <i>Screening-</i> oder <i>Baseline-</i> Zwecke verwendet werden, sofern die Verfahren die im Protokoll festgelegten Kriterien erfüllten und innerhalb des <i>Screening-</i> Zeitraums durchgeführt wurden.</p> <p><i>Behandlung</i></p> <p>Die Patienten wurden entweder mit Zolbetuximab (Arm A) oder mit Placebo (Arm B) an Tag 1 eines jeden Zyklus behandelt. Die Behandlung wurde fortgesetzt, bis die Patienten die Kriterien für einen Behandlungsabbruch mit der Studienmedikation erfüllten. Ein Zyklus umfasste ungefähr 21 Tage. Die Patienten erhielten außerdem bis zu acht Behandlungen mit CAPOX. Oxaliplatin wurde an Tag 1 eines jeden Zyklus verabreicht, während Capecitabin zweimal täglich an den Tagen 1 bis 14 eingenommen wurde. Nach maximal acht Behandlungen mit Oxaliplatin konnten die Patienten nach Ermessen des Prüfarztes weiterhin zweimal täglich an den Tagen 1 bis 14 jedes Zyklus Capecitabin erhalten, bis die Patienten die Kriterien für den Abbruch der Studienbehandlung erfüllten.</p> <p>Vor jeder Oxaliplatin-Infusion (vor jeder antiemetischen Behandlung) und nach Abschluss jeder Oxaliplatin-Infusion musste ein EKG durchgeführt und lokal ausgewertet werden. Das EKG sollte bis zu 48 Stunden <i>vor</i> und bis zu sechs Stunden <i>nach</i> jeder Oxaliplatin-Infusion durchgeführt werden. Die Verabreichung von Oxaliplatin und die Elektrolytwerte sollten bei Patienten mit Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und/oder Hypokalzämie des Grades 1 oder 2 nach dem Ermessen des Prüfarztes gehandhabt werden.</p> <p>Die radiologische Bildgebung wurde alle neun Wochen (\pm sieben Tage) ab Zyklus 1/Tag 1 (C1D1) für die ersten 54 Wochen und danach alle zwölf Wochen (\pm sieben Tage) ausgewertet, bis der Patient eine radiologische Krankheitsprogression gemäß <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> (RECIST) Version 1.1, erhoben durch ein IRC, entwickelte oder eine andere systemische Anti-Krebstherapie begann, je nachdem, was früher eintrat.</p> <p><i>Abbruch der Behandlung und Sicherheitsnachbeobachtung</i></p> <p>Nach dem Absetzen von Zolbetuximab/Placebo erfolgte innerhalb von sieben Tagen nach der Entscheidung, die Behandlung mit Zolbetuximab/Placebo abzubrechen, eine Visite zum Absetzen der Behandlung sowie eine</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Sicherheitsbeobachtung 30 und 90 Tage nach der letzten Einnahme von Zolbetuximab/ Placebo.</p> <p>Wurde CAPOX (beide Komponenten) an einem anderen Tag als Zolbetuximab/ Placebo abgesetzt, erfolgte eine zusätzliche Visite zum Absetzen der Studienbehandlung sowie eine Sicherheitsnachbeobachtung 30 und 90 Tage nach der letzten Einnahme von CAPOX (beide Komponenten). Die Sicherheitsnachbeobachtungen 30 und 90 Tage nach der letzten Einnahme von mFOLFOX6 konnten telefonisch durchgeführt werden, wenn der Patient nicht in der Lage war, das Prüfzentrum zu besuchen. Ein Kontakt war lediglich für die Erfassung von UE / SUE notwendig.</p> <p><i>Nachbeobachtung nach der Behandlung (für PFS):</i></p> <p>Patienten, die die Studienmedikation (Zolbetuximab/Placebo und beide Komponenten von CAPOX) vor einer durch das IRC bestätigten radiologischen Krankheitsprogression abbrechen, traten in die Nachbeobachtungsphase ein und wurden weiterhin alle neun Wochen (bzw. alle zwölf Wochen, wenn der Patient länger als 54 Wochen an der Studie teilgenommen hatte) planmäßigen bildgebenden Verfahren unterzogen, bis eine radiologische Krankheitsprogression (d. h. ein PFS-Ereignis) gemäß IRC eintrat oder der Patient eine andere Anti-Krebs-Therapie (zweite Linie) begann, je nachdem, was früher eintrat.</p> <p>Wurde die Studienbehandlung (Zolbetuximab/Placebo und beide Komponenten von CAPOX) aufgrund eines Fortschreitens der Erkrankung (PFS-Ereignis) abgesetzt, trat der Patient in die Langzeit- und Überlebensnachbeobachtungsphase ein.</p> <p><i>Langzeitnachbeobachtung (für PFS2) und Überlebensnachbeobachtung (für OS):</i></p> <p>Nach dem Fortschreiten der Erkrankung unter der Erstlinienbehandlung oder dem Beginn einer anderen Anti-Krebs-Therapie wurden die Patienten in der Langzeit- und Überlebensnachbeobachtungsphase gemäß den institutionellen Richtlinien mindestens alle zwölf Wochen nachbeobachtet. Einzelheiten über die nachfolgende Krebstherapie, den Progressionsstatus und den Überlebensstatus wurden bis zur Dokumentation einer Krankheitsprogression nach der nachfolgenden Krebstherapie (PFS2) oder dem Beginn einer neuen Behandlung, je nachdem, was früher eintrat, erfasst. Die radiologische Bildgebung für PFS2 wurde gemäß dem Behandlungsstandard durchgeführt und vor Ort ausgewertet. Die Überlebensnachbeobachtung dauert bis zum Tod (aus jeglichem Grund).</p> <p>Alle Einzelheiten nach dem Fortschreiten der Erkrankung, einschließlich der nachfolgenden Anti-Krebs-Therapie sowie Datum und Ort des Fortschreitens, wurden in der</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p><i>electronic Case Report Form (eCRF)</i> erfasst. Der Kontakt zu den Patienten per Telefon oder über andere Fernsprechmethoden war während der Langzeit- und Überlebensnachbeobachtung ausreichend. Auf Anfrage des Sponsors konnten zu Analysezielen zusätzliche Nachkontakte angefragt werden.</p>
3b	<p>Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung</p>	<p>Das erste Studienprotokoll der Studie GLOW ist auf den 26 April 2018 datiert. Es gab fünf wesentliche Änderungen des Protokolls, davon waren zwei länderspezifisch für China. Keine der Änderungen beeinträchtigte die Patientensicherheit oder die Integrität der Studie. Die Änderungen werden nachfolgend beschrieben.</p> <p>Substanzielles Amendment 1</p> <p>Die wichtigsten Änderungen des substanziellen Amendments 1 vom 29. Juni 2018 sind im Folgenden zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Einschlusskriterien in Bezug auf physische oder Laborbefunde, Streichen des Serumkreatininwertes und Testung der geschätzten Kreatinin-Clearance (≥ 30 ml / min) anstelle der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (≥ 50 ml / min / $1,73$ m²). Hinzufügen eines Aufzählungspunkts zum Ausschluss von Patienten mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance < 30 ml / min. Aufnahme der Kreatinin-Clearance in die Liste der biochemischen Laboruntersuchungen. <u>Begründung:</u> Anpassung an die Anforderung in der aktualisierten Fachinformation von Oxaliplatin vom 02. Januar 2018, nach welcher Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (definiert als Kreatinin-Clearance < 30 ml / min) kein Oxaliplatin verabreicht werden darf. • Änderung bei Ausschlusskriterium 4: Patienten, die innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation eine systemische immunsuppressive Therapie, einschließlich systemischer Kortikosteroide, erhalten haben, wurden ausgeschlossen. Eine einmalige Gabe von systemischen Kortikosteroiden war jedoch erlaubt. <u>Begründung:</u> Patienten, die innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation nur eine Einzeldosis Kortikosteroide benötigten, durften an der Studie teilnehmen, da es unwahrscheinlich war, dass die Kortikosteroidexposition die Wirksamkeit von Zolbetuximab beeinträchtigte. • Überarbeitung von Ausschlusskriterium 6: Geltung sowohl für bekannte Inhaltsstoffe von Zolbetuximab als auch für andere monoklonale Antikörper. <u>Begründung:</u> Patienten mit einer schweren allergischen Reaktion oder Unverträglichkeit von Zolbetuximab sollten ausgeschlossen werden. • Aktualisierung von Ausschlusskriterium 9 und des SOA, um klarzustellen, dass die Studienzentren einen

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p><i>Screening</i>-Test für DPD-Mangel entsprechend den lokalen Anforderungen durchführen sollten. Der Hinweis bezüglich der Behandlung mit Capecitabin wurde entfernt. Die Allele, die den DPD-Mangel charakterisierten, wurden im Abschnitt zur Beschreibung der Labortests aufgenommen.</p> <p><u>Begründung:</u> Die Bestimmung eines DPD-Mangel sollte gemäß den lokalen Anforderungen auf Grundlage, der je nach geografischer Region unterschiedlichen Standards, durchgeführt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung zu Ausschlusskriterium 15: Ausschluss von Patienten mit einem kongenitalem Long-QT-Syndrom in der (Familien-) Anamnese. Die Anweisung, bei Patienten mit kongenitalem Long-QT-Syndrom keine antiemetischen Prämedikationen zu verwenden, wurde gestrichen. In den Warnhinweisen zur Verwendung von 5-HT₃-Blockern wurde die Bestimmung, die sich speziell auf Patienten mit angeborenem Long-QT-Syndrom bezieht, entfernt. <ul style="list-style-type: none"> <u>Begründung:</u> Ausschluss von Patienten mit erhöhtem Risiko für ventrikuläre Arrhythmien aufgrund einer QT-Verlängerung bei der Verabreichung von Oxaliplatin, gemäß der aktualisierten Fachinformation von Oxaliplatin vom 02. Januar 2018. Die Anweisungen zur Vermeidung der Verwendung antiemetischer Prämedikationen bei Patienten mit angeborenem Long-QT-Syndrom wurden gestrichen, da diese Patienten nun auf der Grundlage von Ausschlusskriterium 15 ausgeschlossen wurden. • Der Liste der Medikamente, die während der Verabreichung von CAPOX (Capecitabin und Oxaliplatin) zu vermeiden oder mit Vorsicht zu verwenden und genau zu überwachen sind, wurde Folgendes hinzugefügt. <ul style="list-style-type: none"> ○ Vorsichtshinweise zur Verwendung von Medikamenten, die bekanntermaßen das QT- und QTc-Intervall verlängern können ○ Querverweis auf eine Website mit einer Auflistung von Medikamenten, die bekanntermaßen das QT- oder QTc-Intervall verlängern können <p>In Abschnitt 5.1.5 des Studienprotokolls wurde ein Verweis auf Anhang 12.4 „Medizinische Einschränkungen oder Erfordernisse bei gleichzeitiger Anwendung“ hinzugefügt.</p> <p><u>Begründung:</u> Minimierung des Risikos ventrikulärer Arrhythmien aufgrund einer QT-Verlängerung durch Vermeidung oder vorsichtige Anwendung von Medikamenten, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern.</p> • Klarstellung bei Ausschlusskriterium 18: Separate Angabe des zulässigen Zeitraums vor Beginn der Studienbehandlung und nach einem größeren

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>chirurgischen Eingriff (≤ 28 Tage) sowie nach der vollständigen Genesung von einem größeren chirurgischen Eingriff (≤ 14 Tage).</p> <p><u>Begründung:</u> Patienten mit einem größeren chirurgischen Eingriff ≤ 28 Tage vor Beginn der Studienbehandlung, unabhängig vom Genesungsstatus wurden ausgeschlossen. Patienten, die 14 Tage vor Beginn der Studienbehandlung nicht vollständig von einem größeren chirurgischen Eingriff genesen waren, wurden ebenfalls ausgeschlossen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • EKG-Erhebung im Zusammenhang mit Oxaliplatin-Infusionen. Vor jeder Oxaliplatin-Infusion (vor jeder antiemetischen Behandlung) und nach Abschluss jeder Oxaliplatin-Infusion musste ein EKG erhoben werden. Kalium-, Magnesium- und Kalziumwerte vor der Oxaliplatin-Infusion mussten innerhalb normaler Grenzen liegen. Bei Patienten, bei denen Synkopen, Präsynkopen, Palpitationen und/oder Bradykardien auftreten, sollte eine zusätzliche EKG-Überwachung gemäß den lokalen Behandlungsstandards eingeleitet werden. Hinzufügung einer medizinischen Behandlung entsprechend dem lokalen Behandlungsstandard und Korrektur von Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und/oder Hypokalzämie bei QTc-Intervallen > 450 ms. Hinzufügung eines medizinischen Managements gemäß dem lokalen Behandlungsstandard für ein QTc-Intervall > 500 ms, einschließlich der Unterbrechung der Behandlung mit Oxaliplatin und Capecitabin, der Sicherstellung einer kontinuierlichen EKG-Überwachung und der Einholung eines kardiologischen Rates. Klärung des Zeitplans für die Durchführung von EKGs in den Fußnoten des SOA. <p><u>Begründung:</u> Minimierung des Risikos ventrikulärer Arrhythmien aufgrund einer QT-Verlängerung durch engmaschige Überwachung des QT-Intervalls vor und nach der Verabreichung von Oxaliplatin und durch Überwachung der Elektrolyte gemäß der aktualisierten Fachinformation von Oxaliplatin vom 02. Januar 2018. Bereitstellung von Leitlinien für zusätzliche EKG-Überwachung auf der Grundlage von Patientensymptomen und/oder QT-Intervall-Verlängerung.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung, dass die Bewertung von Nebenwirkungen und Begleitmedikationen ab dem Zeitpunkt der Einwilligung zur Studienteilnahme bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erfolgte. <p><u>Begründung:</u> Die vorgeschlagene Erfassung von UE bis 90 Tage entspricht 5,6 bis 6,2 x der Halbwertszeit. Dies war notwendig, um UE zu erfassen, die möglicherweise mit der Zolbetuximab-Behandlung in Zusammenhang standen.</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Kriterien für einen Behandlungs- und Studienabbruch sowie der Kriterien für Dosismodifikationen und das Absetzen der Studienmedikation dahingehend, dass eine Verzögerung der Studienbehandlung von mehr als 28 Tagen aus jeglichem Grund zum Abbruch der Behandlung führte. <u>Begründung:</u> Um ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Patienten zu gewährleisten, verlangten die Kriterien für einen Behandlungsabbruch der Studienmedikation, dass alle Patienten mit einer Verzögerung der Studienbehandlung von mehr als 28 Tagen die Studienbehandlung abbrechen mussten. • Aktualisierung des Textes bezüglich der Meldung von SUE mit tödlichem Ausgang. Der Text bezüglich einer Krankheitsprogression in Abschnitt 5.5.1.3 des Protokolls wurde dahingehend aktualisiert, dass alle Todesfälle, die bis zu 90 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftreten, als SAE gemeldet werden müssen, auch wenn sie auf eine Krankheitsprogression zurückzuführen sind. <u>Begründung:</u> Erfassung von tödlichen SUE unabhängig von einem Zusammenhang mit einer Krankheitsprogression. <p>Zu den nicht-substanziellen Protokolländerungen gehörten kleinere administrative Änderungen (z. B. Tippfehler, Format, Nummerierung, Liste der Abkürzungen, Konsistenz im gesamten Protokoll), die Änderung der Bezeichnung IMAB362 in Zolbetuximab, Klarstellung, dass bei klinischer Indikation Zytokine/Chemokine und/oder Tryptase Tests im SOA ausgeführt werden sollten, Aktualisierungen der Kontaktdaten der wichtigsten Mitarbeiter des Sponsors, Erläuterung der Einschlusskriterien, Klarstellung der Nutzung von lokalen und zentralen Labortests, Aktualisierung der Informationen bezüglich des Risikos und der Nachteile einer Zolbetuximab und CAPOX Kombinationstherapie, Klarstellung des Randomisierungsverfahrens, Aktualisierung von Verweisen und Bezeichnungen und Anpassungen an das globale Protokollformat.</p> <p>Substanzielles Amendment 2</p> <p>Die wichtigsten Änderungen des substanziellen Amendments 2 vom 06. August 2019 sind im Folgenden zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erweiterung der Studienpopulation um Patienten mit radiologisch auswertbarer Erkrankung, die nach den Kriterien der <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> (RECIST) 1.1 nicht messbar sind. Hinzunahme eines Drei-Monats-Fenster für eine vorherige Strahlentherapie. Diese Änderung wurde auch im Einschlusskriterium 12 vorgenommen.

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p><u>Begründung:</u> Die Änderung des Einschlusskriteriums Nr. 12 soll auch Patienten mit einer nicht messbaren, aber radiographisch auswertbaren Erkrankung ermöglichen, in die Studie aufgenommen zu werden. Von allen Patienten, die sich zur Erstlinienbehandlung eines lokal fortgeschrittenen, inoperablen oder metastasierten Adenokarzinoms des Magens oder des GEJ vorstellen, haben nur etwa 20 bis 30 % eine nicht messbare Erkrankung. In der randomisierten Phase-II-Studie FAST waren die Wirksamkeit (PFS, OS) und Sicherheit von Zolbetuximab in Kombination mit Epirubicin, Oxaliplatin und Capecitabin (EOX) im Vergleich zu EOX allein bei Patienten mit messbarer (77 % der Studienpopulation) und nicht messbarer (23 % der Studienpopulation) Erkrankung vergleichbar. Der primäre Studienendpunkt PFS und der wichtigste sekundäre Endpunkt OS können bei Patienten mit messbarer und/oder nicht messbarer Erkrankung angemessen bewertet werden.</p> <p>Bei Patienten mit nur einer auswertbaren Läsion und vorheriger Strahlentherapie dieser Läsion soll das zusätzliche 3-Monats-Fenster für die vorherige Strahlentherapie ein Zeitfenster definiert werden, in dem ein Fortschreiten der Erkrankung nach der Strahlentherapie dokumentiert sein muss. Bei Patienten, die mehr als drei Monate vor der Randomisierung eine Strahlentherapie erhalten haben, ist es höchst unwahrscheinlich, dass die vorherige Strahlentherapie die für die Endpunkte der Studie relevante Werte zu <i>Baseline</i> und die anschließende radiologische Bewertung, wie z. B. das Ansprechen gemäß RECIST 1.1, beeinflussen würde.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überarbeitung des Einschlusskriteriums 17, sodass Patienten, die Transfusionen benötigen, teilnahmeberechtigt sind, wenn sie nach der Transfusion einen Hämoglobinwert von ≥ 9 g/dl nach der Transfusion aufweisen. <p><u>Begründung:</u> Ermöglichung der Patienten, die Transfusionen benötigen, an der Studie teilzunehmen, wenn sie nach der Transfusion einen angemessenen Hämoglobinwert aufweisen. Bei Patienten mit fortgeschrittenem Karzinom des Magens oder GEJ kommt es häufig zu einem langsamen und/oder intermittierenden geringfügigen Blutverlust, der klinisch durch gelegentliche Transfusionen als Standardbehandlung behandelt wird. Es besteht ein geringes Sicherheitsrisiko für die Aufnahme solcher Patienten. Ausschlusskriterium 11 stellt sicher, dass Patienten mit erheblichen Magenblutungen und/oder unbehandelten Magengeschwüren von der Studienteilnahme ausgeschlossen werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Ausschlusskriterien wurden wie folgt geändert:

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Ausschlusskriterium 2: Überarbeitung, sodass Patienten nicht teilnahmeberechtigt sind, wenn sie eine Strahlentherapie ≤ 14 Tage vor der Randomisierung erhalten haben und sich nicht von einer damit verbundenen Toxizität erholt haben, im Gegensatz zu den zuvor angegebenen ≥ 28 Tagen. Die zusätzliche Information, dass Patienten, die eine palliative Strahlentherapie für periphere Knochenmetastasen ≥ 14 Tage vor der ersten Dosis der Studienbehandlung erhalten und sich von allen akuten Toxizitäten erholt haben, teilnahmeberechtigt sind, wurde gestrichen. ○ Ausschlusskriterium 4: Überarbeitung, sodass Patienten, die systemische Kortikosteroide als Prämedikation für die Verwendung von Kontrastmitteln in der radiologischen Bildgebung erhalten, teilnahmeberechtigt sind. ○ Ausschlusskriterium 5: Überarbeitung, sodass Patienten, die innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung andere Prüfpräparate oder Produkte erhalten haben, ausgeschlossen werden, im Gegensatz zur ersten Dosis der Studienbehandlung, wie zuvor angegeben. ○ Die Formulierung in Ausschlusskriterium 10 für anhaltendes/wiederkehrendes Erbrechen wurde dahingehend präzisiert, dass es sich um Patienten mit partiellem Magenausgangssyndrom handelt. ○ Die Formulierung in Ausschlusskriterium 11 zu Magenblutungen wurde dahingehend präzisiert, dass signifikante Blutungen und/oder unbehandelte Geschwüre die Teilnahme an der Studie nach Ermessen des Prüfarztes ausschließen. ○ Ausschlusskriterium 12: Überarbeitung mit dem Hinweis, dass ein <i>Screening</i> auf eine Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder eine bekannte aktive Hepatitis-B- (positives HBs-Ag) oder -C-Infektion gemäß den lokalen Anforderungen durchgeführt werden sollte. Auch Patienten mit positiver Hepatitis-C-Virus (HCV)-Serologie oder Probanden, die gegen HCV behandelt werden und deren Viruslast nicht nachweisbar ist, sind teilnahmeberechtigt. ○ Ausschlusskriterium 13: Überarbeitung, sodass Patienten mit einer aktiven Autoimmunerkrankung, die innerhalb von drei Monaten vor der Randomisierung eine systemische Behandlung erforderten, ausgeschlossen werden, statt wie zuvor angegeben zwei Jahre.

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Ausschlusskriterium 14: Überarbeitung, sodass Patienten mit einer aktiven Infektion, die eine systemische Therapie erfordert und die innerhalb von 7 Tagen vor der Randomisierung nicht vollständig abgeklungen ist, ausgeschlossen werden, statt wie bisher 14 Tage. ○ Ausschlusskriterium 15: Überarbeitung, sodass Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung ausgeschlossen werden, anstatt wie zuvor angegeben innerhalb von 6 Monaten vor der ersten Dosis der Studienbehandlung. Patienten mit Herzrhythmusstörungen, die seit > 1 Monat vor der Randomisierung Medikamente gegen Herzrhythmusstörungen benötigen, sind ausgeschlossen, im Gegensatz zu > 1 Monat vor der ersten Dosis der Studienbehandlung, wie zuvor angegeben. ○ Ausschlusskriterium 16: Überarbeitung, sodass Patienten mit Metastasen des zentralen Nervensystems (ZNS) und/oder karzinomatöse Meningitis haben, ausgeschlossen werden, wenn dies eine Folge eines Magen-/Gebärmutterhalskarzinoms ist. ○ Ausschlusskriterium 18: Überarbeitung, sodass Patienten die einen größeren chirurgischen Eingriff ≤ 28 Tage (oder sich innerhalb von ≤ 14 Tagen vor der Randomisierung nicht vollständig von der Operation erholt haben) ausgeschlossen sind, im Gegensatz zur ersten Dosis der Studienbehandlung, wie zuvor angegeben. <p>Begründung: Diese Änderungen wurden vorgenommen, um die Auswahlkriterien für die Studienteilnahme weiter zu verfeinern.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Ausschlusskriterium 2: Die Verkürzung des Zeitfensters der letzten Strahlentherapie von 28 auf 14 Tage ermöglicht einen schnelleren Beginn der systemischen Therapie. Die Auswirkungen der lokalen Strahlentherapie sind in der Regel innerhalb von 14 Tagen abgeklungen. Ausschlusskriterium 2 verlangt jedoch, dass sich die Patienten von allen damit verbundenen Toxizitäten erholen müssen, um den Ausschluss von Patienten zu gewährleisten, bei denen die damit verbundenen Toxizitäten länger als das Zeitfenster von 14 Tagen seit der letzten Strahlentherapie andauern.

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Ausschlusskriterium 4: Ermöglichung der Verwendung systemischer Kortikosteroide speziell als Prämedikation für die Verwendung von Kontrastmitteln in der radiologischen Bildgebung. Diese begrenzte Verwendung systemischer Kortikosteroide wird wahrscheinlich nicht die Wirksamkeit des Studienmedikaments beeinflussen. ○ Ausschlusskriterien 5, 15 und 18: Alle Bestätigungen der Auswahlkriterien sollen zum Zeitpunkt der Randomisierung vorliegen, bevor die erste Dosis des Studienmedikaments verabreicht wird. ○ Ausschlusskriterium 10: Aufnahme von Patienten mit partieller Magenausgangsobstruktion, die nicht an anhaltendem/wiederkehrendem Erbrechen leiden. Diese Patienten sind in der Lage, das Schlucken von Capecitabin zu tolerieren und müssen nicht von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen werden. ○ Ausschlusskriterium 11: Aufnahme von Patienten ohne signifikante Magenblutung sowie von Patienten mit behandelten Magengeschwüren. Diese Patienten sind klinisch stabil und können gefahrlos an der Studie teilnehmen. ○ Ausschlusskriterium 12: Ermöglichung eines <i>Screenings</i> auf HIV, Hepatitis B oder Hepatitis C gemäß den lokalen Anforderungen, so dass die Studienzentren/-regionen die lokalen Anforderungen für ein <i>Screening</i> auf diese Krankheiten erfüllen können. In anderen Studienzentren/-regionen ist ein <i>Screening</i> auf diese Erkrankungen nicht vorgeschrieben. Aufnahme von Patienten mit positivem HCV-Serologie-, aber negativem HCV-RNA-Test sowie von Patienten, die gegen HCV behandelt werden und deren Viruslast nicht nachweisbar ist, da bei diesen Patienten das Risiko eines HCV-Rezidivs unter der Studienbehandlung sehr gering ist und sie sicher an der Studie teilnehmen können. ○ Ausschlusskriterium 13: Die Auswirkungen einer systemischen Behandlung von Autoimmunerkrankheiten sollten innerhalb von drei Monaten abgeklungen sein und die Wirksamkeit des Studienmedikaments nicht beeinträchtigen. ○ Ausschlusskriterium 14: Ein Zeitfenster von sieben Tagen ist ausreichend, um zu bestätigen, dass eine aktive Infektion, die eine systemische Therapie erfordert, abgeklungen ist. ○ Ausschlusskriterium 16: Es soll festgelegt werden, dass die ZNS-Metastasen und/oder die karzinomatöse Meningitis spezifisch mit einem Magen-/Gebärmutterhalskarzinom zusammenhängen müssen.

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Screening-Labortests, sodass die Eignung der Patienten auf der Grundlage von zentralen und/oder lokalen Labortests bestimmt wird. • Falls eine erneute Untersuchung erforderlich ist, werden die lokalen Labors genutzt, ohne dass eine zusätzliche Probenentnahme für die Einreichung im zentralen Labor erforderlich ist. • Es wurde eine Formulierung hinzugefügt, die ab Zyklus 2 die Entnahme von Laborproben bis zu 48 Stunden vor Beginn der Studienbehandlung erlaubt. • Begründung: • Verwendung lokaler Labordaten für die Beurteilung der Eignung, um die Randomisierung und den Beginn der Behandlung in dieser Patientengruppe zu beschleunigen. • Verringerung doppelter Probenahmen, wenn eine erneute Untersuchung erforderlich ist. • Angleichung des Zeitfensters für die Sammlung von Labordaten an andere Studienbeurteilungen vor der Behandlung ab Zyklus 2. • Reduzierung der Zeitpunkte für die Vitalparameter wie folgt: Streichen der C2D1-Bewertung; Messung der Vitalparameter bei den C1D1-Bewertungen alle 30 (± 10) Minuten, im Gegensatz zu den zuvor angegebenen 15 (± 5) Minuten; und Messung der Vitalparameter bei nachfolgenden Zolbetuximab/Placebo-Infusionen alle 60 (± 10) Minuten statt wie bisher alle 30 (± 10) Minuten, wenn während der C1D1-Zolbetuximab/Placebo-Infusion oder während des C1D1-Beobachtungszeitraums nach der Infusion keine UE ≥ Grad 2 beobachtet wurden. • Begründung: Die Zeitintervalle für die Überprüfung der Vitalzeichen wurden auf der Grundlage einer Überprüfung der verfügbaren Vitalzeichendaten aus laufenden und abgeschlossenen klinischen Studien reduziert. Diese Überprüfung ergab, dass klinisch bedeutsame Veränderungen der Vitalparameter durch Vitalparameterkontrollen in den vorgeschlagenen Zeitabständen hätten erkannt werden können. • Hinzufügen eines Urin-Schwangerschaftstests für sechs Monate nach Abschluss der Studienbehandlung, um den Anforderungen der örtlichen Gesundheitsbehörde zu entsprechen. • Begründung: Diese Änderung beruht auf der Rückmeldung der örtlichen Gesundheitsbehörde, die eine zusätzliche Nachuntersuchung auf Schwangerschaft im Urin fordert. • Die Einleitung wurde mit Daten aus den neuesten klinischen Studien aktualisiert, einschließlich der wichtigsten Sicherheitsinformationen und der Risiko-Nutzen-Bewertung.

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> • Diese Änderungen wurden vorgenommen, um das Protokoll an die neueste Version der Prüfarztbroschüre anzupassen. • Hinzufügen eines Sicherheitshinweises zum Absetzen von Zolbetuximab/Placebo bei Verdacht auf posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES). Die PRES-Diagnose muss durch Bildgebung des Gehirns, vorzugsweise durch Magnetresonanztomographie (MRT), bestätigt werden. • Die folgenden Änderungen wurden für nicht-hämatologische und hämatologische Toxizitäten vorgenommen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Für Erbrechen des Grades 2 wurde hinzugefügt, dass, wenn die Infusion aufgrund von Erbrechen des Grades 3 unterbrochen werden muss, die Infusion so lange unterbrochen werden sollte, bis das Erbrechen auf \leq Grad 1 zurückgeht. ○ Übelkeit des Grades 4 ist in den <i>Common Terminology Criteria For Adverse Events</i> v4.03 nicht definiert. Wenn der Prüfarzt die Übelkeit als Grad 4 einstuft, wird sie gemäß dem lokalen Behandlungsstandard behandelt. ○ Bei Neutropenie des Grades 2 und Thrombozytopenie des Grades 2 ist die Infusion von Zolbetuximab im Falle einer Neutropenie fortzusetzen. Wenn die Behandlung aufgrund einer Neutropenie \geq Grad 3 unterbrochen wird, wird die Behandlung so lange unterbrochen, bis sich die absolute Neutrophilenzahl auf \leq Grad 1 verbessert. ○ Wird die Behandlung bei Neutropenie, febriler Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie unterbrochen, so ist sie mit einer Verzögerung von mehr als 28 Tagen ab dem Zeitpunkt, zu dem die nächste Studienbehandlung verabreicht werden sollte, abbrechen. <p><u>Begründung:</u> Um die Wahrscheinlichkeit zu verringern, dass das Studienmedikament bei Verdacht auf PRES fortgesetzt wird, basierend auf einem Bericht eines Falls zu PRES bei einem Patienten, der in einer laufenden klinischen Studie eine Zolbetuximab-Monotherapie erhielt. Ein möglicher kausaler Zusammenhang mit dem Studienmedikament konnte in diesem Fall nicht ausgeschlossen werden.</p> <p>Für nicht-hämatologische und hämatologische Toxizitäten gelten die folgenden Begründungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Erbrechen des Grades 2 - um eine Fortsetzung der Infusion bei Erbrechen des Grades 2 zu ermöglichen, es sei denn, der Patient erholt sich von Erbrechen des Grades 3; in diesem Fall sollte die Infusion so lange unterbrochen werden, bis das Erbrechen auf \leq Grad 1 zurückgeht.

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Übelkeit des Grades 4 - Spezifizierung, dass Übelkeit des Grades 4 in CTCAE v4.03 nicht definiert ist; wenn jedoch der Schweregrad eines Übelkeitsereignisses vom Prüfarzt als Grad 4 eingeschätzt wird, sollte die Behandlung gemäß dem lokalen Behandlungsstandard erfolgen. ○ Neutropenie des Grades 2 oder Thrombozytopenie des Grades 2 - um die Fortsetzung der Infusion bei Ereignissen des Grades 2 zu ermöglichen, es sei denn, der Patient erholt sich von einem Ereignis des Grades 3; in diesem Fall sollte die Infusion so lange unterbrochen werden, bis das Ereignis auf \leq Grad 1 zurückgeht. ○ Definition des Zeitfensters für den Abbruch der Zolbetuximab/Placebo- oder CAPOX-Behandlung bei hämatologischer Toxizität. <p>Zu den nicht-substanziellen Protokolländerungen gehörten kleinere administrative Änderungen, einschließlich der Kontaktangaben des wichtigsten Studienpersonals, Abkürzungen, Tippfehler, Format, Nummerierung und Konsistenz des gesamten Protokolls sowie Aktualisierungen zur Infusionsrate von Zolbetuximab, Leitlinien zur Einnahme von CAPOX, Aktualisierungen zu den Details zur Behandlung mit Oxaliplatin, des Zeitpunktes des Elektrokardiogramms, der Fortführung der Behandlung mit Zolbetuximab nach Absetzen von CAPOX, der Begleitmedikation, des Zeitpunktes der <i>Screening</i>-Bildgebung, des Zeitpunktes der elektronischen klinischen Ergebnisbeurteilung, des Beobachtungszeitraum nach der Infusion und infusionsbedingte Reaktionen, der Erfassung von unerwünschten Ereignissen und der Interimsanalyse.</p> <p>Nicht-substanzielles Amendment 1</p> <p>Die wichtigsten Änderungen des nicht-substanziellen Amendments 1 vom 06. Januar 2021 sind im Folgenden zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lockerung der Anforderungen an die Reihenfolge der Verabreichung, so dass Zolbetuximab/Placebo vor der Chemotherapie verabreicht werden konnte. <u>Begründung:</u> Es sind keine signifikanten Auswirkungen auf die Sicherheit der Patienten durch die Reihenfolge der Verabreichung der Dosierung zu erwarten. • Klarstellung, dass die Dosisanpassung unabhängig von einem Zusammenhang mit der Medikation erfolgen muss. <u>Begründung:</u> Es wurde eine Erklärung hinzugefügt, um das Verständnis der Anwendung von Dosisänderungen unabhängig von der Kausalität zu erleichtern. • Klarstellung, dass Zytokine/Chemokine/Tryptase zentral gesammelt werden müssen.

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p><u>Begründung:</u> Zum besseren Verständnis der erforderlichen Laboruntersuchungen, wenn die Kriterien für infusionsbedingte Reaktionen erfüllt sind.</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Laborentnahme im 48-Stunden-Fenster von Zyklus 1 Tag 1 wurde geändert, sodass diese im Zyklus 1 Tag 1 beginnt. <p><u>Begründung:</u> Diese Änderung wurde vorgenommen, um ein klinisch sinnvolles Zeitfenster für die Laborbestimmung vor der Dosierung festzulegen.</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Erfassung von unerwünschten Ereignissen soll zum Zeitpunkt der vollständigen Einverständniserklärung beginnen. <p><u>Begründung:</u> Klarstellung, dass die Erfassung von unerwünschten Ereignissen und Begleitmedikation zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der vollständigen Einverständniserklärung beginnen muss, im Gegensatz zur Unterzeichnung der Einverständniserklärung für das Teil-Screening.</p> <ul style="list-style-type: none"> Klargestellung, dass die eCOA-Bewertungen nur für Zolbetuximab/Placebo-Visiten vorgenommen werden müssen, wenn CAPOX zu einem anderen Zeitpunkt abgesetzt wird. <p><u>Begründung:</u> Klarstellung, dass die eCOA-Bewertungen der Studie nur bei den Zolbetuximab/Placebo-Behandlungsvisiten, am Ende der Behandlung sowie bei den 30- und 90-tägigen Sicherheitsnachuntersuchungen vorgenommen werden müssen.</p> <ul style="list-style-type: none"> Aktualisierung des Zeitfensters für die 30-tägige Sicherheitsnachbeobachtung von +7 Tage auf ± 7 Tage. <p><u>Begründung:</u> Festlegung eines größeren Zeitfensters für die 30-Tage-Sicherheits-Follow-up-Visite und Angleichung an das Zeitfenster für die 90-Tage-Sicherheits-Follow-up-Visite.</p> <ul style="list-style-type: none"> Angepasste Einschränkungen für die CAPOX-Dosis-Re-Eskalation nach einer Dosisanpassung aufgrund von Arzneimittel-bedingten unerwünschten Ereignissen. <p><u>Begründung:</u> Es wird nicht empfohlen, die CAPOX-Dosis zu erhöhen, wenn das unerwünschte Ereignis mit CAPOX zusammenhängt.</p> <ul style="list-style-type: none"> Präzisierung der Abbruchkriterien und Dosierungsanweisungen für Zolbetuximab/Placebo und Chemotherapie, wenn mehr als 28 Tage bis zur nächsten geplanten Dosis vergehen. <p><u>Begründung:</u> Zum besseren Verständnis der Studienanforderungen für das Absetzen in Bezug auf die Dauer der Dosisunterbrechung.</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="719 275 1356 434"> <p>• Der Hinweis auf die maximale Anzahl der zulässigen Oxaliplatin-Dosen wurde zur Verdeutlichung hinzugefügt. <u>Begründung:</u> Hervorhebung der maximalen Anzahl an Oxaliplatin-Behandlungen.</p> <li data-bbox="719 450 1356 636"> <p>• In den Hinweisen zur Behandlung von Übelkeit/Erbrechen wurde die Anweisung hinzugefügt, die Infusionsrate zu verringern. <u>Begründung:</u> Zusätzliche Hinweise zum Umgang mit häufigen unerwünschten Ereignissen, die während der Infusion des Studienmedikaments beobachtet werden.</p> <li data-bbox="719 651 1356 837"> <p>• Präzisierung des Zeitpunkts der Zolbetuximab-Infusion. <u>Begründung:</u> Der maximale Infusionszeitrahmen wurde entfernt, um ihn an die überarbeiteten Stabilitätsanforderungen für Zolbetuximab in der Prüfartzbroschüre anzupassen.</p> <li data-bbox="719 853 1356 1099"> <p>• Abschnitt 12.9 wurde hinzugefügt, um akzeptierte alternative Verfahren anzuwenden, wenn Standardverfahren nicht eingehalten werden können. <u>Begründung:</u> Beschreibung der vorrangig zu verwendenden Verfahren und alternativen Methoden zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit im Falle von Störungen des Studienbetriebs in den Studienzentren.</p> <li data-bbox="719 1115 1356 1274"> <p>• Hinzufügen eines Hinweises auf eine mögliche COVID-19-Impfung. <u>Begründung:</u> Hinzufügen eines Textabschnittes als Anleitung für Fälle, in denen ein Lebendimpfstoff zur COVID-19-Prävention benötigt wird.</p> <li data-bbox="719 1290 1356 1413"> <p>• Angepasste Dosisänderung nach akuter laryngopharyngealer Dysästhesie. <u>Begründung:</u> Für mehr Klarheit im Umgang mit unerwünschten Ereignissen.</p> <li data-bbox="719 1429 1356 1615"> <p>• Zusätzliche Angaben über die Natriumchlorid-Injektion zur Verwendung als Placebo. <u>Begründung:</u> Erläuterung der Verwendung von 0,9 %-iger Natriumchlorid-Injektion für beide Behandlungsarme und der Beschaffung durch die Studienzentren.</p> <li data-bbox="719 1630 1356 1816"> <p>• Kleinere Änderungen administrativer Art (z. B. Tippfehler, Format, Nummerierung und Konsistenz im gesamten Protokoll). <u>Begründung:</u> Klarstellung des Protokolls und Gewährleistung eines vollständigen Verständnisses der Studienverfahren.</p>

		<p>Substanzielles Amendment 3 (Länderspezifisch für China)</p> <p>Die wichtigsten Änderungen des substanziellen Amendments 3 vom 29. August 2019 sind im Folgenden zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <p>Aktualisierung des Einschlusskriteriums 14, um zu präzisieren, dass der Patient ein bekanntes HER2-negatives Karzinom des Magens oder GEJ hat.</p> <p><u>Begründung:</u> Prüfarzte in China ziehen den bekannten HER2-Status heran, um die Teilnahmeberechtigung zu bestimmen, da HER2 bei fortgeschrittenem Magenkarzinom in China routinemäßig als Standardbehandlung getestet wird.</p> <p>Der Gewebebedarf wurde auf fünf formalinfixierte, paraffineingebettete (FFPE) ungefärbte Objektträger reduziert. Die Option, FFPE-Tumorgewebeblöcke einzureichen, wurde gestrichen. Die Option für zentrale HER2-Tests wurde gestrichen.</p> <p><u>Begründung:</u> Zur Verringerung der Belastung der Patienten in China, wurde der Gewebebedarf auf fünf Objektträger beschränkt, was die Mindestanzahl ist, die für einen zentralen Test auf den Biomarker CLDN18.2 benötigt wird, um die Teilnahmeberechtigung zu bestimmen. Die Verringerung der erforderlichen Anzahl von FFPE-Objektträgern ist das Ergebnis der Abschaffung der zentralen Untersuchung und HER2-Tests. Die Prüfarzte in China werden sich auf den bekannten HER2-Status verlassen, um die Studienteilnahme zu bestimmen, da HER2 in China routinemäßig als Standardbehandlung bei fortgeschrittenem Magenkarzinom getestet wird. Die Streichung der Einsendung eines FFPE-Tumorgewebeblocks an das Zentrallabor spiegelt die lokalen Anforderungen des Standorts wider, die den Versand von Gewebeblöcken außerhalb des Krankenhauses einschränken.</p> <p>Die Entnahme und Analyse von explorativen Biomarker-Proben, optionalen PGx- und Postprogressions-Tumorproben wurden aus dem Protokoll gestrichen. Das Protokoll wurde aktualisiert, um den Hinweis auf die Untersuchung und Analyse dieser Proben zu entfernen. Zu den explorativen Zielkriterien/Endpunkten wird ein Hinweis hinzugefügt, dass genomische und explorative Biomarker-Tests nicht an Proben von Patienten in China durchgeführt werden.</p> <p><u>Begründung:</u> Zur Verringerung der Belastung der Patienten in China, wurden die explorativen Biomarker-Proben, das optionale PGx und die Tests mit Tumorproben nach der Progression gestrichen. Dadurch verringert sich die Anzahl der Objektträger und Blutproben, die für die Einreichung im Zentrallabor erforderlich sind.</p>
--	--	---

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Zu den nicht-substanziellen Protokolländerungen gehörten kleinere administrative Änderungen, einschließlich der Kontaktangaben des wichtigsten Studienpersonals, Abkürzungen, Tippfehler, Format, Nummerierung und Konsistenz des gesamten Protokolls sowie die Hinzunahme China-spezifischer Informationen, Aktualisierung der Vorabgenehmigung des Sponsors für eine Biopsie zur Erfüllung der Zulassungsvoraussetzungen, Änderung der Anforderungen für zentrale Labortests und Aktualisierung der Gesamtblutmenge.</p> <p>Nicht-substanzielles Amendment 2 (Länderspezifisch für China)</p> <p>Die wichtigsten Änderungen des nicht-substanziellen Amendments 2 vom 11. Januar 2021 sind im Folgenden zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lockerung der Anforderungen an die Reihenfolge der Verabreichung, so dass Zolbetuximab/Placebo vor der Chemotherapie verabreicht werden konnte. <u>Begründung:</u> Es sind keine signifikanten Auswirkungen auf die Sicherheit der Patienten durch die Reihenfolge der Verabreichung zu erwarten. • Klargestellung, dass die Dosisänderung unabhängig von einem Zusammenhang mit der Medikation erfolgen muss. <u>Begründung:</u> Es wurde eine Erklärung hinzugefügt, um das Verständnis der Anwendung von Dosisänderungen unabhängig von der Kausalität zu erleichtern. • Klarstellung, dass Zytokine/Chemokine/Tryptase zentral gesammelt werden müssen. <u>Begründung:</u> Zum besseren Verständnis der erforderlichen Laboruntersuchungen, wenn die Kriterien für infusionsbedingte Reaktionen erfüllt sind. • Die Laborentnahme im 48-Stunden-Fenster von Zyklus 1 Tag 1 wurde geändert, sodass diese im Zyklus 1 Tag 1 beginnt. <u>Begründung:</u> Diese Änderung wurde vorgenommen, um ein klinisch sinnvolles Zeitfenster für die Laborbestimmung vor der Dosierung festzulegen. • Die Erfassung von unerwünschten Ereignissen soll zum Zeitpunkt der vollständigen Einverständniserklärung beginnen. <u>Begründung:</u> Klarstellung, dass die Erfassung von unerwünschten Ereignissen und Begleitmedikation zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der vollständigen Einverständniserklärung beginnen muss, im Gegensatz zur Unterzeichnung der Einverständniserklärung für das Teil-Screening.

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="719 275 1351 394">• Klargestellung, dass die eCOA-Bewertungen nur für Zolbetuximab/Placebo-Visiten vorgenommen werden müssen, wenn CAPOX zu einem anderen Zeitpunkt abgesetzt wird. <u>Begründung:</u> Klarstellung, dass die eCOA-Bewertungen der Studie nur bei den Zolbetuximab/Placebo-Behandlungsvisiten, am Ende der Behandlung sowie bei den 30- und 90-tägigen Sicherheitsnachuntersuchungen vorgenommen werden müssen. <li data-bbox="719 600 1351 786">• Aktualisierung des Zeitfensters für die 30-tägige Sicherheitsbeobachtung von + 7 Tage auf ± 7 Tage. <u>Begründung:</u> Festlegung eines größeren Zeitfensters für die 30-Tage-Sicherheits-Follow-up-Visite und Angleichung an das Zeitfenster für die 90-Tage-Sicherheits-Follow-up-Visite. <li data-bbox="719 801 1351 1016">• Angepasste Einschränkungen für die CAPOX-Dosis-Re-Eskalation nach einer Dosisanpassung aufgrund von Arzneimittel-bedingten unerwünschten Ereignissen. <u>Begründung:</u> Es wird nicht empfohlen, die CAPOX-Dosis zu erhöhen, wenn das unerwünschte Ereignis mit CAPOX zusammenhängt. <li data-bbox="719 1032 1351 1247">• Präzisierung der Abbruchkriterien und Dosierungsanweisungen für Zolbetuximab/Placebo und Chemotherapie, wenn mehr als 28 Tage bis zur nächsten geplanten Dosis vergehen. <u>Begründung:</u> Zum besseren Verständnis der Studienanforderungen für das Absetzen in Bezug auf die Dauer der Dosisunterbrechung. <li data-bbox="719 1263 1351 1420">• Der Hinweis auf die maximale Anzahl der zulässigen Oxaliplatin-Dosen wurde zur Verdeutlichung hinzugefügt. <u>Begründung:</u> Hervorhebung der maximalen Anzahl an Oxaliplatin-Behandlungen. <li data-bbox="719 1435 1351 1621">• In den Hinweisen zur Behandlung von Übelkeit/Erbrechen wurde die Anweisung hinzugefügt, die Infusionsrate zu verringern. <u>Begründung:</u> Zusätzliche Hinweise zum Umgang mit häufigen unerwünschten Ereignissen, die während der Infusion des Studienmedikaments beobachtet werden. <li data-bbox="719 1637 1351 1823">• Präzisierung des Zeitpunkts der Zolbetuximab-Infusion. <u>Begründung:</u> Der maximale Infusionszeitrahmen wurde entfernt, um ihn an die überarbeiteten Stabilitätsanforderungen für Zolbetuximab in der Prüfarztbroschüre anzupassen. <li data-bbox="719 1839 1351 1917">• Abschnitt 12.8 wurde hinzugefügt, um akzeptierte alternative Verfahren anzuwenden, wenn Standardverfahren nicht eingehalten werden können.

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p><u>Begründung:</u> Beschreibung der vorrangig zu verwendenden Verfahren und alternativen Methoden zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit im Falle von Störungen des Studienbetriebs in den Studienzentren.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen eines Hinweises auf eine mögliche COVID-19-Impfung. <p><u>Begründung:</u> Hinzufügen eines Textabschnittes als Anleitung für Fälle, in denen ein Lebendimpfstoff zur COVID-19-Prävention benötigt wird.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angepasste Dosisänderung nach akuter laryngopharyngealer Dysästhesie. <p><u>Begründung:</u> Für mehr Klarheit im Umgang mit unerwünschten Ereignissen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anpassung der Formulierung, um darauf hinzuweisen, dass eine Vorabgenehmigung des Sponsors für Biopsien erforderlich ist, die ausschließlich zum Zweck der Bestimmung der Studieneignung durchgeführt werden. <p><u>Begründung:</u> Angleichung von Abschnitt 5.7.1 und der Synopse.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusätzliche Angaben über die Natriumchlorid-Injektion zur Verwendung als Placebo. <p><u>Begründung:</u> Erläuterung der Verwendung von 0,9 %-iger Natriumchlorid-Injektion für beide Behandlungsarme und der Beschaffung durch die Studienzentren.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kleinere Änderungen administrativer Art (z. B. Tippfehler, Format, Nummerierung und Konsistenz im gesamten Protokoll). <p><u>Begründung:</u> Klarstellung des Protokolls und Gewährleistung eines vollständigen Verständnisses der Studienverfahren.</p> <p>Substanzielles Amendment 4</p> <p>Die wichtigsten Änderungen des substanziellen Amendments 4 vom 18. Oktober 2021 sind im Folgenden zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen von weiteren sekundären Endpunkten im Zusammenhang mit HEOR, einschließlich der Bestimmung der körperlichen Funktion, von Schmerzen und des globalen Gesundheitsstatus. <p><u>Begründung:</u> Nach Rücksprache mit der <i>Food and Drug Administration</i> (FDA) wurde ein wichtiger sekundärer Endpunkt für die Messung der Lebensqualität hinzugefügt, um die Wirkung von Zolbetuximab beim Adenokarzinom des Magens und des GEJ im Rahmen der Nutzenbewertung spezifischer zu untersuchen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Anzahl der für die Zwischenanalyse des Gesamtüberlebens erforderlichen PFS-Ereignisse wurde von 344 auf 300 Ereignisse reduziert.

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p><u>Begründung:</u> Die Anzahl der erforderlichen PFS-Ereignisse wurde auf der Grundlage der Rekrutierungs- und Ereignisakkumulationsraten angepasst, um den Zeitpunkt der Primäranalyse mit einer ausreichenden Power (> 93 %) beizubehalten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die Oxaliplatin erhielten, durften keine Lebendimpfstoffe erhalten. <p><u>Begründung:</u> Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen bei Patienten, deren Immunsystem durch Chemotherapeutika geschwächt ist, kann zu schweren oder tödlichen Infektionen führen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das <i>Per Protocol (PP) Set</i> wurde aus dem Protokoll entfernt. <p><u>Begründung:</u> Das PP-Set war definiert als Patienten, die die vorgegebenen Kriterien für den Studieneintritt und die Behandlung nicht erfüllen, sowie als Patienten, bei denen keine bildgebende Untersuchung durchgeführt wurde. Die Daten dieser Patienten lassen wahrscheinlich keine angemessene Bewertung der potenziellen Auswirkungen auf den Behandlungsnutzen zu, was möglicherweise zu einem Verzerrungsrisiko führt. Daher wurde die Robustheit des Behandlungsnutzens für den primären Endpunkt stattdessen durch Sensitivitätsanalysen unter Anwendung verschiedener Zensierungsregeln bewertet.</p> <p>Zu den nicht-substanziellen Protokolländerungen gehörten kleinere administrative Änderungen (z. B. Tippfehler, Format, Nummerierung, Liste der Abkürzungen, Konsistenz im gesamten Protokoll), Aktualisierung der Verhütungsrichtlinien, Aktualisierung der Inklusionskriterien für Patienten mit vorheriger Immuntherapie, Klarstellung und Aktualisierung von (Änderungen der) Dosierung von CAPOX und Oxaliplatin, Aktualisierung der Richtlinien für den Umgang mit schwerwiegenden UEs.</p> <p>Substanzielles Amendment 5 (Länderspezifisch für China)</p> <p>Die wichtigsten Änderungen des substanziellen Amendments 5 vom 18. Oktober 2021 sind im Folgenden zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen von weiteren sekundären Endpunkten im Zusammenhang mit HEOR, einschließlich der Bestimmung der körperlichen Funktion, von Schmerzen und des globalen Gesundheitsstatus.

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p><u>Begründung:</u> Nach Rücksprache mit der <i>Food and Drug Administration</i> (FDA) wurde ein wichtiger sekundärer Endpunkt für die Messung der Lebensqualität hinzugefügt, um die Wirkung von Zolbetuximab beim Adenokarzinom des Magens und des GEJ im Rahmen der Nutzenbewertung spezifischer zu untersuchen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die Oxaliplatin erhielten, durften keine Lebendimpfstoffe erhalten. <p><u>Begründung:</u> Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen bei Patienten, deren Immunsystem durch Chemotherapeutika geschwächt ist, kann zu schweren oder tödlichen Infektionen führen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Anzahl der für die Zwischenanalyse des Gesamtüberlebens erforderlichen PFS-Ereignisse wurde von 344 auf 300 Ereignisse reduziert. <p><u>Begründung:</u> Die Anzahl der erforderlichen PFS-Ereignisse wurde auf der Grundlage der Rekrutierungs- und Ereignisakkumulationsraten angepasst, um den Zeitpunkt der Primäranalyse mit einer ausreichenden Power (> 93 %) beizubehalten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das <i>Per Protocol (PP) Set</i> wurde aus dem Protokoll entfernt. <p><u>Begründung:</u> Das PP-Set war definiert als Patienten, die die vorgegebenen Kriterien für den Studieneintritt und die Behandlung nicht erfüllen, sowie als Patienten, bei denen keine bildgebende Untersuchung durchgeführt wurde. Die Daten dieser Patienten lassen wahrscheinlich keine angemessene Bewertung der potenziellen Auswirkungen auf den Behandlungsnutzen zu, was möglicherweise zu einem Verzerrungsrisiko führt. Daher wurde die Robustheit des Behandlungsnutzens für den primären Endpunkt stattdessen durch Sensitivitätsanalysen unter Anwendung verschiedener Zensierungsregeln bewertet.</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Zu den nichtsubstanziellen Protokolländerungen gehörten kleinere administrative Änderungen (z. B. Tippfehler, Format, Nummerierung, Liste der Abkürzungen, Konsistenz im gesamten Protokoll), Klarstellung, dass CTs und MRTs, die als Teil der Routineuntersuchung gemacht wurden, für Screening und <i>Baseline</i> Tests genutzt werden können, Aktualisierung der Verhütungsrichtlinien, Aktualisierung der Inklusionskriterien für Patienten mit vorheriger Immuntherapie, Klarstellung und Aktualisierung von (Änderungen der) Dosierung von CAPOX und Oxaliplatin, Aktualisierung des Beobachtungszeitraums der Vitalzeichen für die folgende Zolbetuximab/Placebo Infusion, Aktualisierung der Definition von UE, Hinzufügen von Text zur Beschreibung von Umgang mit dem Review und Verifikation von Quelldaten (<i>Source Data</i>). Aktualisierung von Verweisen und Bezeichnungen und Anpassungen an das globale Protokollformat.</p> <p>Nicht-substanzielles Amendment 3 (Länderspezifisch für China)</p> <p>Die wichtigsten Änderungen des nicht-substanziellen Amendments 3 vom 04. Oktober 2023 sind im Folgenden zusammengefasst:</p> <p>Für den Fall, dass Zolbetuximab für die Vermarktung zugelassen wird, wird die Studie als „<i>Phase 4 post-marketing study</i>“ in Übereinstimmung mit der <i>Good Post-marketing Study Practice</i> nach der Marktzulassung auf der Grundlage der zugelassenen Indikation fortgesetzt.</p> <p>Zu den nichtsubstanziellen Protokolländerungen gehörten kleinere administrative Änderungen (z. B. Tippfehler, Format, Nummerierung, Konsistenz im gesamten Protokoll), Aktualisierung von Kontaktdaten, Hinzunahme der Phase-IV-Studie und Aktualisierung von Informationen zur Sammlung von Sicherheitsdaten.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein- / Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Ausnahmen von den Einschlusskriterien waren NICHT zulässig.</p> <p><i>Allgemeine Kriterien:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die vom <i>Institutional Review Board (IRB)/Independent Ethics Committee (IEC)</i> genehmigte schriftliche Einverständniserklärung und die Datenschutzbestimmungen gemäß den nationalen Vorschriften (z. B. <i>Health Insurance Portability and Accountability Act [HIPAA]</i> Autorisierung für US-Studienzentren) mussten vor allen studienbezogenen Verfahren vom Probanden oder seinem gesetzlichen Vertreter (falls zutreffend) eingeholt werden. 2. Der Patient war zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung gemäß den lokalen Vorschriften volljährig (z. B. ≥ 18 Jahre in den USA).

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>3. Weibliche Studienteilnehmerinnen waren teilnahmeberechtigt, wenn sie nicht schwanger waren (d. h. es lag ein negativer Serumschwangerschaftstest zum Zeitpunkt des Screenings vor; Studienteilnehmerinnen mit erhöhtem serum beta human chorionic gonadotropin (βhCG) und einem durch zusätzliche Tests nachgewiesenen negativen Schwangerschaftsstatus waren teilnahmeberechtigt) und mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllten:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. entweder im nicht-gebärfähigen Alter gemäß der Definition in Anhang 12.3 „Anforderungen an die Empfängnisverhütung“ waren b. oder weibliche Patienten im gebärfähigen Alter, die bereit waren, während des gesamten Behandlungszeitraums und für neun Monate nach der letzten Verabreichung von Oxaliplatin und sechs Monate nach der letzten Verabreichung aller anderen Studienmedikamente, die in Anhang 12.3 „Anforderungen an die Empfängnisverhütung“ definierten Richtlinien einzuhalten. <p>4. Zustimmung weiblicher Patienten, ab dem <i>Screening</i> und während des gesamten Studienzeitraums sowie für sechs Monate nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation nicht zu stillen.</p> <p>5. Zustimmung weiblicher Patienten, ab dem <i>Screening</i> und während des gesamten Studienzeitraums sowie für neun Monate nach der letzten Verabreichung von Oxaliplatin und sechs Monate nach der letzten Verabreichung aller anderen Studienmedikamente keine Eizellen zu spenden.</p> <p>6. Männliche Patienten und deren weibliche Partnerinnen im gebärfähigen Alter mussten sich verpflichten, während des Behandlungszeitraums und für sechs Monate nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation eine Empfängnisverhütung gemäß Anhang 12.3 „Anforderungen an die Empfängnisverhütung“ anzuwenden.</p> <p>7. Männliche Patienten durften ab dem <i>Screening</i> und während des gesamten Studienzeitraums sowie für sechs Monate nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation kein Sperma spenden.</p> <p>8. Männliche Patienten mit einer schwangeren oder stillenden Partnerin(en) mussten sich verpflichten, während des gesamten Studienzeitraums und für sechs Monate nach der letzten Verabreichung der Studienbehandlung enthaltsam zu bleiben oder ein</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Kondom zu benutzen, solange die Partnerin schwanger ist oder stillt.</p> <p>9. Der Patient erklärte sich bereit, während der Behandlung mit der Studienmedikation nicht an einer anderen Interventionsstudie teilzunehmen.</p> <p><i>Krankheitsspezifische Kriterien:</i></p> <p>10. Der Patient hatte eine histologisch bestätigte Diagnose eines Adenokarzinoms des Magens oder GEJ.</p> <p>11. Der Patient hatte eine radiologisch bestätigte, lokal fortgeschrittene, inoperable oder metastasierte Erkrankung innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung.</p> <p>12. Der Patient hatte eine radiologisch auswertbare Erkrankung (messbare und / oder nicht messbare Erkrankung gemäß <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> [RECIST] Version 1.1), die ≤ 28 Tage vor der Randomisierung lokal beurteilt wurde. Bei Patienten mit nur einer auswertbaren Läsion und einer vorangegangenen Strahlentherapie \leq drei Monate vor der Randomisierung musste die Läsion entweder außerhalb des Bereichs der vorangegangenen Strahlentherapie liegen oder eine dokumentierte Progression nach der Strahlentherapie aufweisen.</p> <p>13. Der Tumor des Patienten exprimierte CLDN18.2 in ≥ 75 % der Tumorzellen und wies eine moderate bis starke membranöse Färbung anhand eines zentralen Immunhistochemie (IHC)-Tests auf.</p> <p>14. Der Patient hatte einen bekannten HER2-negativen Magen- oder GEJ-Tumor.</p> <p><i>Physikalische oder Laborbefunde:</i></p> <p>15. ECOG-PS von 0 bis 1.</p> <p>16. Der Patient hatte nach Ansicht des Prüfarztes eine prognostizierte Lebenserwartung von \geq zwölf Wochen.</p> <p>17. Die Patienten mussten auf Grundlage der zentral oder lokal analysierten Labortests, die innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung gesammelt wurden, alle folgenden Kriterien erfüllen. Im Falle mehrerer Probenentnahmen innerhalb dieses Zeitraums sollte die letzte Probenentnahme mit verfügbaren Ergebnissen zur Bestimmung der Teilnahme an der Studie herangezogen werden.</p> <ol style="list-style-type: none"> Hämoglobin (Hgb) ≥ 9 g/dL. Patienten, die Transfusionen benötigten, waren teilnahmeberechtigt, wenn der Hämoglobinwert nach der Transfusion ≥ 9 g/dL betrug. Absolute Neutrophilenzahl (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9 / L$ Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9 / L$ Albumin $\geq 2,5$ g/dL Gesamtbilirubin $\leq 1,5$ x des oberen Wertes des Normbereichs (ULN) ohne Lebermetastasen (oder $< 3,0$ x ULN, wenn Lebermetastasen vorhanden waren)

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>f. Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) $\leq 2,5$ x ULN ohne Lebermetastasen (oder ≤ 5 x ULN, wenn Lebermetastasen vorhanden waren)</p> <p>g. Geschätzte Kreatinin-Clearance ≥ 30 mL/min</p> <p>h. Prothrombinzeit (PT) / internationales normalisiertes Verhältnis (INR) und PTT $1,5$ x ULN (außer bei Patienten, die eine Antikoagulationstherapie erhielten)</p> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <p>Ausnahmen von den Ausschlusskriterien waren NICHT zulässig.</p> <p>Patienten, die eine der folgenden Ausschlusskriterien vor der Aufnahme in die Studie erfüllten, waren nicht zur Studienteilnahme berechtigt:</p> <p><i>Verbotene Behandlungen oder Therapien:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Der Patient hatte eine vorherige systemische Chemotherapie eines lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten Adenokarzinoms des Magens oder des GEJ erhalten. Der Patient durfte aber entweder eine neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie, Immuntherapie oder andere systemische Krebstherapien erhalten haben, sofern diese mindestens sechs Monate vor der Randomisierung abgeschlossen worden war. 2. Der Patient hatte eine Strahlentherapie eines lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten Adenokarzinom des Magens oder des GEJ ≤ 14 Tage vor der Randomisierung erhalten und sich nicht von einer damit verbundenen Toxizität erholt. 3. Der Patient hatte innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung eine Behandlung mit pflanzlichen Arzneimitteln oder anderen Arzneimitteln mit bekannter Antitumoraktivität erhalten. 4. Der Patient hatte innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung eine systemische immunsuppressive Therapie, einschließlich systemischer Kortikosteroide, erhalten. Patienten, die eine physiologische Ersatzdosis von Hydrocortison oder dessen Äquivalent (definiert als bis zu 30 mg Hydrocortison pro Tag oder bis zu 10 mg Prednison pro Tag), eine Einzeldosis systemischer Kortikosteroide oder systemische Kortikosteroide als Prämedikation für die Verwendung von Kontrastmitteln in der radiologischen Bildgebung erhalten hatten, waren zugelassen. 5. Der Patient hatte innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung andere Prüfpräparate oder <i>Devices</i> erhalten.

		<p><i>Anamnese oder gleichzeitige Erkrankung:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 6. Der Patient hatte eine vorherige schwere allergische Reaktion oder Unverträglichkeit gegenüber bekannten Inhaltsstoffen von Zolbetuximab oder anderen monoklonalen Antikörpern, einschließlich humanisierter oder chimärer Antikörper. 7. Der Patient hatte eine bekannte sofortige oder spätere Überempfindlichkeit, Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegen einen Bestandteil der Studienmedikation. 8. Der Patient hatte bereits eine schwere allergische Reaktion oder Unverträglichkeit gegenüber einem Bestandteil von CAPOX. 9. Der Patient hatte einen bekannten DPD. Ein Screening auf DPD-Mangel sollte gemäß den lokalen Bestimmungen durchgeführt werden. 10. Der Patient hatte ein vollständiges <i>Gastric Outlet Syndrom</i> oder ein partielles <i>Gastric Outlet Syndrom</i> mit anhaltendem oder wiederkehrendem Erbrechen. 11. Der Patient hatte signifikante Magenblutungen und / oder unbehandelte Magengeschwüre, durch die der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes von der Teilnahme ausgeschlossen werden würde. 12. Der Patient wies einen positiven Test auf eine HIV-Infektion oder eine bekannte aktive Hepatitis B (definiert als positives HBsAg) oder Hepatitis C-Infektion auf. Ein <i>Screening</i> auf diese Infektionen sollte gemäß den lokalen Bestimmungen durchgeführt werden. <ol style="list-style-type: none"> a. Bei Patienten, die negativ auf HBsAg, aber positiv auf HBcAb sind, wurde ein HB-DNA-Test durchgeführt. Ein positiver Test führte zum Ausschluss des Patienten. b. Patienten mit positiver Hepatitis-C-Virus (HCV)-Serologie, aber negativen HCV-RNA-Testergebnissen waren teilnahmeberechtigt. c. Patienten, die wegen HCV behandelt wurden und deren Viruslast nicht nachweisbar war, konnten eingeschlossen werden. 13. Der Patient hatte eine aktive Autoimmunerkrankung, die innerhalb der letzten drei Monate vor der Randomisierung eine systemische Behandlung erforderte. 14. Der Patient hatte eine aktive Infektion, die eine systemische Therapie erforderte und innerhalb von sieben Tagen vor der Randomisierung nicht vollständig abgeklungen war. 15. Der Patient hatte eine signifikante kardiovaskuläre Erkrankung, einschließlich einer der folgenden Erkrankungen: <ol style="list-style-type: none"> a. Herzinsuffizienz (definiert als <i>New York Heart Association</i> Klasse III oder IV), Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, koronare Angioplastie, Stenting, koronare Bypass-Transplantation, zerebrovaskulärer
--	--	--

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Unfall oder hypertensive Krise innerhalb von sechs Monaten vor der Randomisierung.</p> <p>b. Klinisch signifikante ventrikuläre Arrhythmien in der Vorgeschichte (d. h. anhaltende ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern oder <i>Torsades de Pointes</i>)</p> <p>c. QTc-Intervall > 450 msec bei männlichen Patienten; QTc-Intervall > 470 msec bei weiblichen Patienten</p> <p>d. Kongenitales Long-QT-Syndrom in der (Familien-)Anamnese</p> <p>e. Herzrhythmusstörungen, die Antiarrhythmika erfordern (Patienten mit frequenzkontrolliertem Vorhofflimmern seit > 1 Monat vor der Randomisierung waren zugelassen)</p> <p>16. Der Patient hatte in der Vergangenheit Metastasen des ZNS und / oder eine karzinomatöse Meningitis aufgrund des Magen-/ GEJ Karzinoms.</p> <p>17. Der Patient hatte eine bekannte periphere sensorische Neuropathie > Grad 1, es sei denn, das Fehlen der tiefen Sehnenreflexe war die einzige neurologische Anomalie.</p> <p>18. Der Patient hatte einen größeren chirurgischen Eingriff ≤ 28 Tage vor der Randomisierung.</p> <p>a. Der Patient war noch nicht vollständig von einem größeren chirurgischen Eingriff ≤ 14 Tage vor der Randomisierung genesen.</p> <p>19. Der Patient litt an einer psychiatrischen Erkrankung oder einer sozialen Situation, die nach Einschätzung des Prüfarztes die Teilnahme an der Studie verhindern würde.</p> <p>20. Der Patient hatte eine andere bösartige Erkrankung, die nach dem klinischen Urteil des Prüfarztes eine Behandlung erforderlich machte.</p> <p>21. Der Patient litt gleichzeitig an einer Krankheit, Infektion oder einem komorbiden Zustand, der die Fähigkeit des Patienten zur Teilnahme an der Studie beeinträchtigte, den Patienten einem unangemessenen Risiko aussetzte oder der nach Ansicht des Prüfarztes die Interpretation der Daten erschwerte.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 176 Studienzentren in insgesamt 18 Ländern und durchgeführt: Argentinien (5), Kanada (4), China (40), Kroatien (3), Griechenland (7), Irland (2), Japan (12), Südkorea (13), Malaysia (5), Niederlande (2), Portugal (10), Rumänien (9), Spanien (13), Taiwan (4), Thailand (11), Türkei (11), Vereinigtes Königreich (4) und Vereinigte Staaten (11).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Es wurden 507 Patienten im Verhältnis 1:1 in einen vonzwei Behandlungsarmen randomisiert: <ul style="list-style-type: none"> • Arm A (Zolbetuximab in Kombination mit CAPOX): 254 Patienten • Arm B (Placebo in Kombination mit CAPOX): 253 Patienten

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Die Studienteilnehmer erhielten die jeweiligen Behandlungen wie folgt:</p> <p><u>Zolbetuximab / Placebo</u></p> <p>Die Patienten erhielten entweder Zolbetuximab oder Placebo als zweistündige intravenöse Infusion. Hinweise für eine Verlangsamung der Erstinfusion, um die Toxizität zu minimieren, können im Arzneibuch und in den Infusionsrichtlinien gefunden werden. Die Patienten erhielten an C1D1 eine Initialdosis von 800 mg/m² Zolbetuximab bzw. Placebo, gefolgt von weiteren Gaben in einer Dosierung von 600 mg/m² alle drei Wochen ab C1D22 (d. h. C1D22, C2D1, C2D22 usw.). Zolbetuximab bzw. Placebo sollte vor CAPOX gegeben werden. Die Flussrate der Infusion wurde im eCRF erfasst.</p> <p>Die intravenöse Infusion konnte unterbrochen oder verlangsamt werden, um die Toxizität zu kontrollieren.</p> <p><i>Dosismodifikationen für Zolbetuximab / Placebo:</i></p> <p>Eine Dosissteigerung oder Dosisreduktion für Zolbetuximab/Placebo war nicht zulässig. Eine Neuberechnung der Körperoberfläche sollte nur erfolgen, wenn sich das Gewicht seit der letzten Dosis um mindestens 10 % verändert hatte.</p> <p><i>Unterbrechung der Behandlung mit Zolbetuximab / Placebo oder dauerhafter Abbruch der Behandlung:</i></p> <p>Es gab ein zulässiges Zeitfenster von plus sieben Kalendertagen für die Verabreichung von Zolbetuximab/ Placebo. Wenn sich die Behandlung mit Zolbetuximab/Placebo um mehr als sieben Kalendertage verzögerte, sollte sie verabreicht werden, sobald der Grund für die Verzögerung beseitigt war, dieser Zeitpunkt galt dann als Tag 1 des nächsten Zyklus. Der Zeitpunkt der nachfolgenden Dosen sollte anhand des Datums der letzten Dosisverabreichung geplant werden. Wurden die Behandlung mit Zolbetuximab/Placebo verzögert, sollte auch die Verabreichung von CAPOX/Capecitabin um die gleiche Zeit verschoben werden. Die Verabreichung konnte wieder aufgenommen werden, wenn die Verabreichung von Zolbetuximab/Placebo wieder aufgenommen wurde, es sei denn, es lagen andere Gründe vor, die eine weitere Verzögerung von CAPOX/Capecitabin nach dem Ermessen des Prüfarztes rechtfertigen. Ausführlichere Informationen zur unvollständigen Dosierung waren dem Handbuch des Apothekers und den Infusionsrichtlinien zu entnehmen.</p> <p>Eine Verzögerung der Zolbetuximab-/Placebo-Behandlung für > 28 Tage ab dem geplanten Beginn der nächsten Zolbetuximab-/Placebo-Behandlung (also > 49 Tage ab der letzten Zolbetuximab-/Placebo-Dosis), aufgrund einer ungeklärten Toxizität im Zusammenhang mit Zolbetuximab / Placebo führte zum Absetzen der Behandlung.</p> <p>Radiologische bildgebende Untersuchungen wurden während den ersten 54 Wochen alle neun Wochen</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>(± sieben Tage), gerechnet ab CID1, und danach alle zwölf Wochen (± sieben Tage) durchgeführt; dieser Zeitplan sollte unabhängig von einer Verzögerung der Behandlung eingehalten werden.</p> <p>Ein Fall eines posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndroms (PRES) wurde bei Patienten, die Zolbetuximab erhielten, berichtet. Bei Verdacht auf PRES sollte Zolbetuximab/Placebo abgesetzt werden. Die PRES-Diagnose sollte durch Bildgebung des Gehirns, vorzugsweise durch ein MRT, bestätigt werden.</p> <p><i>Prämedikation mit Antiemetika:</i></p> <p>Eine antiemetische Prämedikation (prophylaktische Antiemetika) sollte vor jeder Behandlung mit der Studienmedikation verabreicht werden.</p> <p>Patienten unter Zolbetuximab mussten keine Prämedikation zur Vorbeugung von <i>Infusion Related Reactions</i> (IRR)s erhalten; die Patienten sollten jedoch engmaschig auf IRRs überwacht werden, um eine frühzeitige Erkennung und Behandlung zu ermöglichen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antiemetische Prämedikation <ul style="list-style-type: none"> ○ Einleitung einer intravenösen antiemetischen Prämedikation vor der Behandlung oder ○ Beginn einer oralen antiemetischen Prämedikation mindestens 30 Minuten vor der Behandlung mit der Studienmedikation. • Zur antiemetischen Prämedikation gemäß Studienprotokoll waren unter anderem folgende Wirkstoffgruppen empfohlen: <ul style="list-style-type: none"> ○ NK-1-Rezeptorblocker ○ 5-HT₃-Rezeptorblocker* <p>* Um das Risiko von <i>Torsades de Pointes</i> zu minimieren, sollten 5-HT₃-Blocker an Patienten mit bestehender oder sich möglicherweise entwickelnder QTc-Verlängerung, mit Vorsicht verabreicht werden.</p> <p>Die antiemetische Prämedikation sollte gemäß dem institutionellen Behandlungsstandard, den veröffentlichten Leitlinien und der jeweiligen Gebrauchsinformation verabreicht werden.</p> <p><i>Kortikosteroide:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Auswirkungen von Kortikosteroiden auf die potenzielle Wirksamkeit von Zolbetuximab sind nicht bekannt. Daher sollten Kortikosteroide als prophylaktisches Antiemetikum nach Möglichkeit vermieden oder minimiert werden. • Bei der ersten Gabe von Zolbetuximab/Placebo sollte die prophylaktische Anwendung von Kortikosteroiden vermieden werden.

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p><u>CAPOX</u></p> <p>Die Patienten wurden mit CAPOX bis zur vom IRC bestätigten Krankheitsprogression oder für insgesamt acht Behandlungen über acht oder mehr Zyklen behandelt (jeder Zyklus war definiert als etwa drei Wochen, entsprechend etwa 21 Tage). Oxaliplatin wurde an Tag 1 eines jeden Zyklus verabreicht, während Capecitabin zweimal täglich an den Tagen 1 bis 14 eingenommen wird. Nach acht Behandlungen mit CAPOX konnten die Patienten nach Ermessen des Prüfarztes weiterhin zweimal täglich Capecitabin an den Tagen 1 bis 14 eines jeden Zyklus erhalten, bis die Kriterien für das Absetzen der Studienbehandlung erfüllt waren.</p> <p>CAPOX sollte nach der Zolbetuximab/Placebo verabreicht werden.</p> <p>Die Behandlung bestand aus folgenden Komponenten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oxaliplatin: 130 mg/m² intravenöse Infusion an Tag 1 eines jeden Zyklus über zwei Stunden (oder länger gemäß institutionellem Behandlungsstandard) für maximal acht Behandlungen. (vor jeder Oxaliplatin-Infusion [vor jeder antiemetischen Behandlung] und nach Abschluss jeder Oxaliplatin-Infusion muss ein EKG durchgeführt und lokal beurteilt werden. Das EKG sollte bis zu 48 Stunden vor und bis zu sechs Stunden nach jeder Oxaliplatin-Infusion durchgeführt werden. Die Verabreichung von Oxaliplatin und die Elektrolytwerte sollten bei Patienten mit Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und/oder Hypokalzämie des Grades 1 oder 2 nach dem Ermessen des Prüfarztes gehandhabt werden.) • Capecitabin: Orale Gabe von 1.000 mg/m² zweimal täglich (bid) (die tägliche Gesamtdosis beträgt 2.000 mg/m²) an den Tagen 1 bis 14 eines jeden Zyklus. Capecitabin konnte nach dem Ermessen des Prüfarztes über 8 Behandlungen hinaus fortgesetzt werden. <ul style="list-style-type: none"> ○ Wenn möglich, sollte die erste Dosis Capecitabin an Tag 1 vor Ort unter Aufsicht des Klinikpersonals verabreicht werden. ○ Wird die erste Dosis Capecitabin an Tag 1 eines Zyklus zu spät verabreicht, um die zweite Dosis noch am selben Tag zu verabreichen, sollte die letzte Dosis dieses Zyklus am Morgen des 15. Tages eingenommen werden. ○ Capecitabin sollte innerhalb von 30 Minuten nach einer Mahlzeit eingenommen werden. <p><i>Dosismodifikationen für CAPOX</i></p> <p>Es gab ein zulässiges Zeitfenster von plus sieben Kalendertagen für die Verabreichung von CAPOX. Verzögerte sich die CAPOX-Behandlung um mehr als sieben Kalendertage, sollte sie beim nächsten geplanten Zolbetuximab/Placebo-Behandlungstermin, d. h. am Tag 1 des nächsten Zyklus, verabreicht werden. Der Zeitpunkt der</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>nachfolgenden Dosen sollte anhand des Datums der letzten Dosis festgelegt werden.</p> <p>Wurde die Behandlung mit Capecitabin verzögert oder unterbrochen wird, konnte Capecitabin verabreicht werden, sobald der Grund für die Verzögerung oder Unterbrechung beseitigt war. Die Verzögerung/Unterbrechung der Behandlung sollte als verlorene Behandlungstage betrachtet werden, und verpasste Dosen sollten nicht ersetzt, sondern das geplante Behandlungsschema beibehalten werden.</p> <p>Dosierung und Dosisanpassungen sollten auf Grundlage des institutionellen Behandlungsstandards, der genehmigten Packungsbeilage, der Fachinformation oder der lokalen Produktinformation des Herstellers für jeden Wirkstoff (Oxaliplatin, Capecitabin) und der allgemeinen Leitlinien erfolgen.</p> <p>Die erste Dosis von CAPOX sollte nicht verändert werden. Nach der Beurteilung der Verträglichkeit sollten Dosisanpassungen auf der Grundlage des Urteils des Prüfarztes unter Verwendung des institutionellen Behandlungsstandards, der genehmigten Packungsbeilage, der Fachinformation oder der lokalen Produktinformationen und/oder der empfohlenen Kriterien in Tabelle 5 des Studienprotokolls auf der Grundlage der maximalen hämatologischen oder nicht-hämatologischen Toxizitätsdaten aus dem vorangegangenen Zyklus gemäß Tabelle 6 bzw. Tabelle 7 des Studienprotokolls vorgenommen werden. Die Kriterien für die Dosisreduktion bei Oxaliplatin-bedingter Neurotoxizität sind in Tabelle 8 des Studienprotokolls aufgeführt. Die Dosis jeder Komponente konnte unabhängig von der anderen Komponente auf der Grundlage der beobachteten spezifischen Toxizitäten reduziert werden. Es wurde empfohlen, nicht mehr als zwei Dosisreduzierungen pro Medikament und Patient vorzunehmen (siehe Tabelle 5 des Studienprotokolls). Eine Dosis Re-Eskalation wurde nach behandlungsbedingten UE nicht empfohlen. Eine Dosis Re-Eskalation von Capecitabin war zulässig, nachdem der Prüfungsteilnehmer acht Zyklen oder acht Dosen CAPOX abgeschlossen und/oder Oxaliplatin dauerhaft abgesetzt hatet, falls der Prüfarzt Capecitabin fortsetzen wollte. War eine weitere Dosisreduzierung über die in Tabelle 5 genannten Kriterien hinaus erforderlich, sollte die betroffene Komponente von CAPOX abgesetzt werden.</p> <p>Sofern klinisch angemessen, konnten Patienten, bei denen aufgrund einer aufgetretenen Toxizität eine Verzögerung oder ein Abbruch der Behandlung mit CAPOX erforderlich war, weiterhin Zolbetuximab / Placebo erhalten. Wurde die Behandlung mit CAPOX abgesetzt, sollten die Patienten mindestens wöchentlich untersucht werden, bis sich die Toxizität ausreichend gebessert hatte. Danach konnte die Therapie gemäß nachfolgender Tabelle neu gestartet werden. Bei Verzögerung der Studienbehandlung aufgrund einer ungeklärten Toxizität in Verbindung mit CAPOX um mehr als 28 Tage ab dem Zeitpunkt, an dem die nächste Studienbehandlung verabreicht werden sollte (also mehr als</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen												
		<p>49 Tage ab der letzten Dosis von CAPOX), musste der Patient die Behandlung mit CAPOX (beide Komponenten) abbrechen.</p> <table border="1" data-bbox="715 409 1342 663"> <thead> <tr> <th></th> <th>Oxaliplatin</th> <th>Capecitabin</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Initialdosis</td> <td>130 mg / m²</td> <td>1.000 mg / m² (bid)</td> </tr> <tr> <td>Dosisreduktion Level 1</td> <td>100 mg / m²</td> <td>750 mg / m² (bid)</td> </tr> <tr> <td>Dosisreduktion Level 2</td> <td>75 mg / m²</td> <td>500 mg / m² (bid)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wurde bei einem Patienten Capecitabin abgesetzt oder unterbrochen, sollte Oxaliplatin während der ersten acht Behandlungen ebenfalls abgesetzt oder unterbrochen werden, bis die Behandlung mit Capecitabin wieder aufgenommen wurde. Weitere Informationen sind der genehmigten Packungsbeilage, der Fachinformation oder der lokalen Produktinformation des Herstellers für jeden Wirkstoff (Oxaliplatin, Capecitabin) zu entnehmen.</p> <p>Wurde die Gabe von Capecitabin verzögert oder unterbrochen, sollten die versäumten Dosen nicht zu einem späteren Zeitpunkt im Zyklus nachgeholt werden. Die Verabreichung von Capecitabin war an Tag 14 (oder gegebenenfalls am Morgen des 15. Tages) eines jeden Zyklus zu beenden.</p> <p><u>Dauer der Behandlung:</u> Die Behandlung mit Zolbetuximab/ Placebo erfolgte bis zur radiologischen Krankheitsprogression beurteilt durch ein IRC, dem Abbruch der Studienmedikation aus Toxizitätsgründen, dem Beginn einer weiteren Anti-Krebs Therapie oder dem Eintreten weiterer Kriterien für einen Behandlungsabbruch.</p> <p>Die Patienten erhalten außerdem bis zu acht Behandlungen mit CAPOX, gefolgt von weiteren Gaben von Capecitabin alleine nach Ermessen des Prüfarztes über mehr als acht Behandlungen, bis die Kriterien für einen Behandlungsabbruch erfüllt waren.</p> <p><u>Kriterien für die Fortsetzung der Behandlung</u> Nach Studienende konnte Zolbetuximab Patienten weiter zur Verfügung gestellt werden, die noch eine Studienbehandlung erhielten und davon profitierten, bis ein Kriterium für einen Behandlungsabbruch der Studienmedikation erfüllt war.</p> <p><u>Absetzen von CAPOX (beide Komponenten) und Fortführung von Zolbetuximab/Placebo</u> Patienten, die CAPOX (oder eine der Komponenten) aus einem anderen Grund als durch das IRC-bestätigte Fortschreiten der Erkrankung abbrechen, konnten die</p>		Oxaliplatin	Capecitabin	Initialdosis	130 mg / m ²	1.000 mg / m ² (bid)	Dosisreduktion Level 1	100 mg / m ²	750 mg / m ² (bid)	Dosisreduktion Level 2	75 mg / m ²	500 mg / m ² (bid)
	Oxaliplatin	Capecitabin												
Initialdosis	130 mg / m ²	1.000 mg / m ² (bid)												
Dosisreduktion Level 1	100 mg / m ²	750 mg / m ² (bid)												
Dosisreduktion Level 2	75 mg / m ²	500 mg / m ² (bid)												

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Behandlung mit Zolbetuximab / Placebo nach dem Ermessen des Prüfarztes fortsetzen, sofern alle folgenden Bedingungen erfüllt waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • der Patient hatte mindestens zwei Behandlungen mit CAPOX abgeschlossen; • der Patient erhielt keine andere systemische Chemotherapie, Immuntherapie, Strahlentherapie oder andere Behandlung mit anti-tumoraler Wirkung; und • der Patient hatte nach Meinung des Prüfarztes weiterhin einen klinischen Nutzen bei akzeptabler Toxizität. <p>Die Patienten sollten weiterhin den Zeitplan für die Untersuchungen im Rahmen der Studienbehandlung einhalten.</p> <p><u>Absetzen von Zolbetuximab/Placebo und Fortführung von CAPOX (eine oder beide Komponenten)</u></p> <p>Wurde Zolbetuximab / Placebo aus anderen Gründen als einem vom IRC-bestätigten Fortschreiten der Erkrankung dauerhaft abgesetzt und keine andere Krebsbehandlung begonnen, konnten die Patienten weiterhin mit CAPOX/Capecitabin behandelt werden, bis die Kriterien für den Behandlungsabbruch erfüllt waren.</p> <p>Die Patienten sollten weiterhin den Zeitplan für die Untersuchungen im Rahmen der Studienbehandlung einhalten.</p> <p><u>Absetzen von Zolbetuximab/Placebo und CAPOX (beide Komponenten)</u></p> <p>Wurden sowohl Zolbetuximab/Placebo als auch CAPOX (beide Komponenten) aus anderen Gründen als einem vom IRC-bestätigten Fortschreiten der Erkrankung dauerhaft abgesetzt, sollten die Patienten in die Nachbeobachtungsphase nach der Behandlung eintreten und sich weiterhin den bildgebenden Untersuchungen gemäß dem Untersuchungsplan unterziehen.</p> <p><u>Vorherige Behandlung und Begleitmedikation (medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapie)</u></p> <p>Alle Medikamente und Begleitbehandlungen, die ab dem Zeitpunkt der vollständigen Einwilligung bis zur 90-tägigen Sicherheitsbeobachtung verabreicht wurden, mussten im eCRF erfasst werden. Die Dokumentation umfasste den Namen des Medikaments, die Indikation, den Verabreichungsweg und das Datum der Verabreichung.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten	<p><u>Primärer Endpunkt</u></p> <p>PFS, definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Eintreten einer radiologischen Krankheitsprogression (gemäß RECIST Version 1.1),</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
	Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>beurteilt durch ein IRC oder Tod aus jeglichem Grund, je nachdem, was früher eintrat.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Overall Survival (OS), definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod aus jeglichem Grund. • Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (<i>Time to Confirmed Deterioration</i>, TTCD) unter Verwendung der körperlichen Funktion (<i>Physical Function</i>, PF)-, OG25- Schmerz- und GHS / QoL- Scores, die anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und QLQ-OG25, inklusive des Zusatzmoduls STO22 (<i>Belching Subscale</i>), erhoben wurden. TTCD war definiert als die Zeit bis zur ersten bestätigten Verschlechterung, d. h. die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung, die bei der nächsten planmäßigen Untersuchung bestätigt wurde, oder aufgrund derer ein Abbruch folgte, der zu fehlenden Daten führte. • ORR, definiert als der Anteil an Patienten mit einem besten Gesamtansprechen (<i>Best Overall Response</i>, BOR), welches einem vollständigen Ansprechen (<i>Complete Response</i>, CR) oder einem partiellen Ansprechen (<i>Partial Response</i>, PR), gemäß der Bewertung durch ein IRC nach RECIST Version 1.1 entsprach. • DOR, definiert als der Zeitraum vom Datum des ersten Ansprechens (CR / PR) bis zum Datum einer Krankheitsprogression gemäß IRC nach RECIST Version 1.1 oder dem Tod aus jeglichem Grund, je nachdem, was früher eintrat. • Sicherheit und Verträglichkeit, gemessen anhand von Nebenwirkungen, Labortestergebnissen, Vitalwerten, Elektrokardiogrammen (EKGs) und dem ECOG- PS • HRQoL unter Verwendung weiterer Parameter, die anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30, QLQ-OG25 inklusive der STO22 <i>Belching Subscale</i>, Schmerzintensität anhand der NRS und EQ-5D- 5L erhoben wurden • Pharmakokinetik von Zolbetuximab • Immunogenität von Zolbetuximab, gemessen anhand der Häufigkeit von Anti- Drug- Antikörper (ADA)- positiven Patienten <p>Das OS war definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem dokumentierten Datum des Todes aus jeglichem Grund. Alle Todesfälle wurden berücksichtigt, unabhängig davon, ob das Ereignis während der Einnahme oder nach dem Absetzen der Studienmedikation eintrat.</p> <p>TTCD: PF, OG25- Schmerz inklusive STO22- und GHS / QoL- Scores</p> <p>Die TTCD wurde für die folgenden drei Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität definiert:</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>körperliche Funktion (<i>Physical Function</i>, PF) und globaler Gesundheitszustand / Lebensqualität (GHS / QoL), erhoben anhand des EORTC QLQ-C30, sowie Bauchschmerzen und Unwohlsein (OG25- Schmerz inklusive STO22, erhoben anhand des EORTC QLQ-OG25 inklusive STO22). Die TTCD war definiert als die Zeit ab der Randomisierung bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung, die bei der nächsten planmäßigen Untersuchung bestätigt wurde oder aufgrund derer ein Abbruch folgte, der zu fehlenden Daten führte.</p> <p>Die ORR war definiert als der Anteil an Patienten mit einem besten Gesamtansprechen (BOR), welches einem vollständigen Ansprechen (CR) oder partiellen Ansprechen (PR), gemäß der Bewertung durch ein IRC nach RECIST Version 1.1 entsprach.</p> <p>DOR war definiert als der Zeitraum vom Datum des ersten Ansprechens (CR oder PR, je nachdem, was zuerst erfasst wurde), beurteilt durch ein IRC, bis zum Datum einer radiologischen Krankheitsprogression oder dem Tod, je nachdem, was früher eintrat. War bei einem Patienten keine Progression eingetreten, wurde der Patient zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Beurteilung zensiert oder, wenn keine radiologische Beurteilung nach <i>Baseline</i> vorlag, wurde der Patient zum Zeitpunkt der ersten CR/PR zensiert. Andere Zensierungsregeln, die für die PFS- Analyse verwendet wurden, galten auch für die DOR.</p> <p>Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität</p> <ul style="list-style-type: none"> • EORTC QLQ-C30: krebspezifischer Fragebogen mit insgesamt 30 Fragen, bestehend aus fünf Funktionsskalen (körperliche, emotionale, soziale und kognitive Funktion sowie Rollenfunktion), neun Symptomskalen und Einzelitems sowie einer Skala zum globalen Gesundheitszustand; • EORTC QLQ-OG25: Fragebogen zu Magen- und GEJ- krebspezifischen Symptomen mit insgesamt 25 Fragen, bestehend aus sechs Skalen und zehn Einzelitems. Die folgenden sechs Skalen wurden bewertet: Dysphagie (3 Items), Essenseinschränkungen (4 Items), Reflux (2 Items), Odynophagie (2 Items), Schmerzen und Unwohlsein (2 Items) und Angst (2 Items). Folgende zehn Einzelitems wurden beurteilt: Essen vor Anderen, Mundtrockenheit, Geschmacksprobleme, Körperbild, Probleme beim Schlucken von Speichel, Erstickungsanfälle beim Schlucken, Probleme beim Husten, Probleme beim Sprechen, Gewichtsverlust und Haarausfall. Zusätzlich folgte eine Frage zum Aufstoßen und zu Galle oder Säure im Mund aus dem STO-22 auf den OG-25-Fragebogen. • Schmerzintensität anhand der numerischen Bewertungsskala (NRS): Die Schmerz-NRS ist eine

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>11-stufige numerische Ratingskala zur Selbstbeurteilung der Intensität der auftretenden Schmerzen</p> <ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D-5L: standardisierter Fragebogen mit sechs Teilen, bestehend aus fünf Domänen (Mobilität, Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen / Beschwerden und Angst / Niedergeschlagenheit) sowie einer visuellen Analogskala (VAS) zur Bewertung des generellen Gesundheitszustands. <p><u>Sicherheitsendpunkte</u></p> <p>Zu den Endpunkten für Sicherheit und Verträglichkeit gehörten UE, Labortestergebnisse, Vitalparameter, Elektrokardiogramme (EKG) und der ECOG-PS.</p> <p>UE wurden durch die Auswertung der folgenden Variablen bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAE; Häufigkeit, Schwere, Schweregrad und Zusammenhang mit dem Studienmedikament) • TEAE waren definiert als UE, die nach Beginn der Verabreichung der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation beobachtet wurden. • Trat ein UE an Tag 1 des ersten Zyklus auf und das Kontrollkästchen war entweder mit "Beginn nach der ersten Dosis der Studienmedikation" markiert oder das Kontrollkästchen war leer, wurde das UE als unter der Behandlung auftretend betrachtet. • Trat ein UE an Tag 1 auf und das Kontrollkästchen war mit "Beginn vor der ersten Dosis der Studienmedikation" markiert, wurde das UE nicht als unter der Behandlung auftretend betrachtet. • Trat ein UE sowohl während des <i>Screenings</i> als auch während des Untersuchungszeitraums auf, wurde es nur dann als TEAE gewertet, wenn es mit einem neuen Anfangsdatum (d. h. als neues UE) gemeldet wurde. • Alle UE, bei denen das Datum des Auftretens vollständig fehlte, wurden als TEAE betrachtet. UE mit teilweise fehlenden Anfangsdaten wurden als TEAE betrachtet, es sei denn, der verfügbare Teil des Datums wies darauf hin, dass das Auftreten vor der ersten Gabe der Studienmedikation lag. • Als arzneimittelbedingte TEAE galten alle TEAE, bei denen nach Einschätzung des Prüfarztes ein möglicher Zusammenhang mit der Studienbehandlung bestand, oder bei denen eine Bewertung des kausalen Zusammenhangs fehlte. • Zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SAEs) gehören unerwünschte Ereignisse, die vom Prüfarzt im eCRF als schwerwiegend gekennzeichnet oder vom Sponsor auf der Grundlage einer Überprüfung der Liste der immer schwerwiegenden Begriffe des Sponsors hochgestuft wurden.

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Ein UE gilt als "schwerwiegend", wenn es nach Ansicht des Prüfarztes oder des Sponsors:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zum Tod führte • lebensbedrohlich war (ein UE galt als lebensbedrohlich nach Einschätzung des Prüfarztes oder des Sponsors, wenn dessen Auftreten den Patienten in unmittelbare Lebensgefahr brachte. UE, deren Auftreten in einer schwereren Form zum Tod hätten führen können, wurden nicht eingeschlossen) • zu anhaltender oder erheblicher Behinderung / Invalidität oder erheblicher Beeinträchtigung der Fähigkeit, die üblichen Aktivitäten des alltäglichen Lebens zu verrichten, führte • zu einer angeborenen Anomalie oder einem Geburtsfehler führte • einen stationären Krankenhausaufenthalt (außer für geplante Eingriffe, die im Rahmen der Studie erlaubt waren) erforderlich machten oder zu einer Verlängerung des Krankenhausaufenthalts führten (außer die Verlängerung des geplanten Krankenhausaufenthalts wurde nicht durch ein UE verursacht). Ein Krankenhausaufenthalt zur Behandlung / Beobachtung / Untersuchung, der durch ein UE verursacht wurde, wurde als schwerwiegend eingestuft • Andere medizinisch bedeutsame Ereignisse <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die TTP war definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der Krankheitsprogression (gemäß IRC nach RECIST 1.1). Die TTP schloss Todesfälle nicht als Ereignis ein. Bei Todesfällen vor der ersten dokumentierten Krankheitsprogression, beurteilt durch ein IRC, wurden die Patienten zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Beurteilung zensiert. Für den Endpunkt TTP wurden die Kaplan-Meier- und die Log-Rank-Methode angewandt. • PFS2 war definiert als die Zeit zwischen Randomisierung bis zum Zeitpunkt einer Krankheitsprogression (festgestellt durch den Prüfarzt) nach Beginn einer nachfolgenden Anti-Krebs-Therapie, dem Tod aus jeglichem Grund oder dem Beginn einer weiteren Anti-Krebs-Therapie, je nachdem, was früher eintrat. • DCR war definiert als der Anteil an Patienten mit einer BOR (SD, CR oder PR) basierend auf RECIST Version 1.1 beurteilt durch ein IRC. • Biomarker können grafisch oder deskriptiv zusammengefasst werden, und zusammenfassende Statistiken können tabellarisch dargestellt werden. Assoziationen zwischen Biomarkern und klinischen Maßnahmen (z. B. Wirksamkeit, Sicherheit oder Pharmakodynamik, Pharmakokinetik) können an

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Patienten durchgeführt werden, die über ausreichende Ausgangsdaten und Messungen während der Studie verfügen, um interpretierbare Ergebnisse für bestimmte Parameter zu erhalten.</p> <ul style="list-style-type: none"> Die HRU-Variablen werden für jeden Behandlungsarm zusammengefasst.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurden keine wesentlichen Änderungen des finalen SAP-Version 1 vom 04. Oktober 2018 und des Interim Analysis Plan Version 2.0 vom 04. November 2021 vorgenommen:
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Es sollten ca. 500 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert werden: Zolbetuximab in Kombination mit einer CAPOX-Chemotherapie (Arm A) oder Placebo in Kombination mit einer CAPOX-Chemotherapie (Arm B).</p> <p>Die geplanten 300 PFS-Ereignisse während der Studie wiesen eine Power von 93,4 % auf, um einen Unterschied im PFS zwischen Arm A (Zolbetuximab + CAPOX, unter der Annahme eines medianen PFS von neun Monaten) und Arm B (Placebo + CAPOX) unter der Annahme eines medianen PFS von sechs Monaten nachzuweisen (Hazard Ratio = 0,67), bei einem 1-seitigen Signifikanzniveau von 0,025.</p> <p>Die geplanten 386 OS-Ereignisse wiesen bei einem Hazard Ratio = 0,75 eine Power von 80 % auf, um einen Unterschied im OS zwischen Arm A (Zolbetuximab + CAPOX, unter der Annahme eines medianen OS von 14,7 Monaten) und Arm B (Placebo + CAPOX, unter der Annahme eines medianen OS von 11 Monaten) bei einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 nachzuweisen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Um zu bewerten, ob Zolbetuximab + CAPOX (Arm A) im Vergleich zu Placebo + CAPOX (Arm B) während der laufenden Studie überlegen war, wurde eine formale OS-Interimsanalyse geplant. Diese wurde zum gleichen Zeitpunkt wie die finale PFS-Analyse mit der vorab festgelegten Anzahl von PFS-Ereignissen ausgeführt. Zur Kontrolle des einseitigen Signifikanzniveaus von 0,025 (East®) für die OS-Analysen wurde ein gruppensequentielles Design unter Verwendung der <i>Alpha-Spending</i>-Funktion vom Typ O'Brien-Fleming verwendet.</p> <p>Das <i>Independent Data Monitoring Committee</i> (IDMC) konnte bei günstigen Ergebnissen in der formalen Wirksamkeits-Zwischenanalyse unter Verwendung von OS den Abbruch der Studie empfehlen. Im Falle positiver Ergebnisse betrug das einseitige Signifikanzniveau für die OS-Interimsanalyse 0,0074 und 0,0228 für die finale OS-Analyse, wobei davon ausgegangen wurde, dass etwa 70 % der angestrebten Anzahl von OS-Ereignissen erreicht werden (Das OS-Signifikanzniveau wird in Abhängigkeit von der Anzahl der OS-Ereignisse zum Zeitpunkt der Interimsanalyse angepasst). Liegt der einseitige p-Wert der Interimsanalyse unter dem Signifikanzniveau (und ist das</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>PFS bei einseitigem Alpha von 0,025 ebenfalls signifikant), kann das IDMC empfehlen, die Studie wegen Erfolgs abubrechen. Wurde die Studie nach der Interimsanalyse nicht abgebrochen, erfolgt eine finale OS-Analyse, nachdem 100 % der geplanten Todesfälle erreicht sind.</p> <p>Die OS-Interimsanalyse wird von einem unabhängigen Datenanalysezentrum für das IDMC durchgeführt. Darüber hinaus werden die Sicherheitsdaten während der Studie in regelmäßigen Abständen vom IDMC überprüft. Beispielsweise führt das IDMC seine erste Überprüfung der Sicherheitsdaten sechs Wochen, nachdem der 40. Patient randomisiert worden war und die Studienmedikation für zwei Zyklen (sechs Wochen) erhalten hatte, durch, danach sollen regelmäßig Sitzungen des IDMC abgehalten werden. Die vollständigen Verfahren für die IDMC-Sicherheitsüberprüfung werden in einer separaten IDMC-Charta beschrieben.</p> <p>Die Analyse für die Endpunkte des <i>Electronic Clinical Outcomes Assessments</i> (eCOA) wurde als finale Analyse durchgeführt, sobald das OS entweder bei der Interimsanalyse oder bei der finalen OS-Analyse signifikant war, daher war keine Interimsanalyse für eCOA-Endpunkte geplant.</p> <p>Kriterien für den Abbruch der Behandlung</p> <p>Das Gesamtüberleben war der wichtigste sekundäre Endpunkt der Studie, alle Patienten wurden bezüglich OS nach Erfüllung der Kriterien für den Abbruch der Studienbehandlung weiter beobachtet, es sei denn, der Patient zog seine Einwilligung zurück oder galt nach wiederholten Kontaktversuchen als "Lost to Follow-up" oder der die Studie wurde durch den Sponsor abgebrochen.</p> <p>Es stand den Patienten frei, die Behandlung und / oder die Studie jederzeit und ohne Angabe von Gründen abubrechen, ohne dass ihnen dadurch ein Nachteil oder Schaden entstand. Dem Prüfarzt stand es ebenfalls frei, die Teilnahme eines Patienten an der Studie jederzeit zu beenden, wenn der klinische Zustand des Patienten dies rechtfertigte.</p> <p>Die Studienmedikation (Zolbetuximab / Placebo und beide Komponenten von CAPOX) wurde abgesetzt, wenn eine der folgenden Bedingungen eintrat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Prüfarzt entschied, dass es im besten Interesse des Patienten sei, die Behandlung mit der Studienmedikation abubrechen • Der Patient entwickelte eine radiologische Krankheitsprogression gemäß RECIST Version 1.1, beurteilt durch ein IRC. <ul style="list-style-type: none"> • War der Prüfarzt der Ansicht, dass der Patient weiterhin einen klinischen Nutzen (asymptomatisch und / oder ohne Verschlechterung des Leistungsstatus oder des allgemeinen Gesundheitszustands) aus der Studienbehandlung zog und eine Zunahme der

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Tumorlast die lebenswichtigen Organfunktionen wahrscheinlich nicht beeinträchtigte, konnte der Patient die Studienbehandlung bis zum Abschluss einer weiteren radiologischen Untersuchung (\leq neun Wochen nach der letzten radiologischen Untersuchung) fortsetzen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergab die zusätzliche radiologische Untersuchung durch ein IRC eine Krankheitsprogression gemäß RECIST Version 1.1, musste der Patient die Studienmedikation absetzen. • Bestätigte die zusätzliche radiologische Untersuchung durch ein IRC die anfängliche Beurteilung der Krankheitsprogression nicht, konnte der Patient die Studienbehandlung fortsetzen. <ul style="list-style-type: none"> • Der Patient entwickelte nach Einschätzung des Prüfarztes eine klinische Progression, eine radiologische Untersuchung zur Bestätigung des Fortschreitens der Erkrankung war jedoch aufgrund des Zustands des Patienten medizinisch nicht möglich. • Der Patient begann eine andere systemische Chemotherapie, Immuntherapie, Strahlentherapie oder eine andere Behandlung mit anti-tumoraler Wirkung. • Der Patient begann mit einem anderem Prüfpräparat oder <i>Device</i>. • Der Patient entwickelte eine inakzeptable Toxizität. • Verzögerung der Behandlung mit der Studienmedikation (Zolbetuximab / Placebo und beide Komponenten von CAPOX) für > 28 Tage ab dem Zeitpunkt, an dem die nächste Studienbehandlung geplant war (also > 49 Tage ab der letzten Dosis Zolbetuximab / Placebo und der letzten Dosis beider CAPOX-Komponenten). • Der Patient entwickelte ein UE, eine Abweichung von den Laborparametern oder eine interkurrente Erkrankung, die nach Ansicht des Prüfarztes bei einer Fortsetzung der Studienmedikation nicht im besten Interesse für den Patienten ist • Schwangerschaft (bei weiblichen Patientinnen). • Signifikante Abweichung vom Protokoll oder den vom Sponsor festgelegten Zulassungskriterien. • Der Patient lehnte eine weitere Behandlung ab. • Der Patient war trotz angemessener Bemühungen des Prüfarztes, ihn ausfindig zu machen, nicht mehr zu erreichen. • Der Patient hielt sich nach Einschätzung des Prüfarztes oder des medizinischen Monitors nicht an den Prüfplan. <p>Nach Abbruch von CAPOX (beider Komponenten) und Zolbetuximab / Placebo aus einem anderen Grund als einer durch das IRC-bestätigten Krankheitsprogression (wenn keine weitere Anti-Krebs-Therapie verabreicht wurde), musste der Patient gemäß dem im Protokoll festgelegten Zeitplan für die radiologische Beurteilung nachbeobachtet</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>werden, bis die radiologische Krankheitsprogression gemäß den RECIST Version 1.1-Kriterien durch die IRC-Beurteilung bestätigt wurde.</p> <p>Kriterien für den Abbruch der Studie</p> <p>Alle Patienten sollten für die Überlebensnachbeobachtung in der Studie verbleiben (OS war ein wichtiger sekundärer Endpunkt der Studie). Ein Patient wurde aus der Nachbehandlungs-, Langzeit- und Überlebensnachbeobachtung ausgeschlossen, wenn einer der folgenden Punkte auftrat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Patient lehnte eine weitere Teilnahme an der Studie ab (d. h. er zog seine Einwilligung zurück) • Der Patient war trotz angemessener Bemühungen des Prüfarztes, ihn ausfindig zu machen, nicht mehr zu erreichen • Tod (aus jeglichem Grund) • Abbruch der Studie durch den Sponsor
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung der Patienten erfolgte durch einen verblindeten Anwender anhand des <i>Interactive Response Technology</i> - (IRT)- Systems. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf den Zolbetuximab- Arm oder den Placebo-Arm randomisiert. Vor Beginn der Studienbehandlung wurde der nicht verblindete Pharmazeut oder eine beauftragte Person vom IRT- System über die zufällig zugewiesene Behandlung informiert. Der unverblindete Apotheker / Beauftragte verteilte die Behandlung entsprechend der Zuweisung durch das IRT- System. Spezifische Abläufe für die Randomisierung durch das IRT- System waren dem IRT- Handbuch zu entnehmen.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden stratifiziert nach: <ul style="list-style-type: none"> • Region (Asien vs. Nicht-Asien) • Anzahl der Organe mit Metastasen (0- 2 vs. ≥ 3) • Vorherige Gastrektomie (Ja oder Nein)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment), Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter, zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	siehe Punkt 8a
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden / Patienten in die Studie auf und	Nach Bestätigung der Teilnahmevoraussetzungen erfolgte die Randomisierung unter Verwendung des IRT-Systems. Der unverblindete Pharmazeut oder eine beauftragte Person wurde dann durch das IRT-System über die zufällig zugewiesene Behandlung informiert.

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
	wer teilte die Probanden / Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungsliste und die Verblindung der Studienmedikation wurden durch das IRT- System verwaltet.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	In der Studie GLOW waren sowohl der Patient als auch der Prüfarzt verblindet. Die Patienten erhielten nach der Randomisierung verblindet Zolbetuximab oder Placebo, so dass weder der Prüfarzt, das Studienleitungsteam des Sponsors, das Studienpersonal noch der Patient wussten, welcher Wirkstoff verabreicht wurde.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Aussehen und Form sowie die Verpackung der Zolbetuximab Infusionslösung waren identisch mit einer handelsüblichen Kochsalzlösung (Placebo). Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, erhielten die Patienten im Placebo-arm (Arm B) Placebo in derselben Menge und Darreichungsform, in der Zolbetuximab (Arm A) verabreicht wurde. Der unverblindete Pharmazeut oder eine beauftragte Person stellte dem Prüfarzt die Studienmedikation für der Patienten in verblindeter Form zur Verfügung. Ausführliche Informationen sind dem Arzneibuch und den Infusionsrichtlinien zu entnehmen.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Analysepopulationen</u></p> <p><i>ITT-Population (ITT):</i> Die ITT-Population war definiert als alle Patienten, die in einen der Behandlungsarme randomisiert wurden. Die Patienten wurden entsprechend dem Behandlungsarm analysiert, in den sie randomisiert wurden. Die ITT-Population wird für Zusammenfassungen der demografischen Merkmale, der <i>Baseline</i>-Charakteristika sowie für alle Wirksamkeitsanalysen herangezogen.</p> <p><i>Safety-Analysis-Set (SAF):</i> Das SAF war definiert als alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Zolbetuximab/Placebo/CAPOX) erhalten haben. Diese wurde für alle Sicherheitsanalysen herangezogen. Die Patienten wurden auf Basis der tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert.</p> <p><i>Pharmakokinetik- Analyse-Set (PKAS):</i> Das PKAS war definiert als Teilmenge des SAF, für die mindestens ein Wert zur Konzentration verfügbar war. Nach Ermessen des Pharmakokinetikers konnten weitere Patienten aus dem PKAS ausgeschlossen werden. Das PKAS wurde zur Analyse der pharmakokinetischen Daten herangezogen.</p> <p><u>Statistische Methodik</u></p> <p>Kontinuierliche Daten wurden deskriptiv zusammengefasst, einschließlich Anzahl der Patienten, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Maximum. Kategoriale Daten werden in nach Häufigkeiten und Prozentsätzen zusammengefasst. Die Prozentsätze nach Kategorien basierten auf der Anzahl der Patienten ohne fehlende Daten, (d. h. die Prozentsätze für die nicht fehlenden Kategorien summieren sich zu 100 %). Alle nicht codierten Freitextvariablen wurden nur in Datenlisten dargestellt.</p> <p>Zusammenfassungen auf der Grundlage der ITT-Population (z. B. Disposition, Ausgangscharakteristika und Wirksamkeitsendpunkte) werden nach randomisierter Behandlung dargestellt. Sicherheitsanalysen auf der Grundlage der SAF und Zusammenfassungen auf der Grundlage der PKAS wurden nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung dargestellt.</p> <p>Alle statistischen Vergleiche wurden mit einseitigen Tests auf dem Signifikanzniveau $\alpha = 0,025$ durchgeführt, sofern nicht ausdrücklich anders angegeben. Alle Nullhypothesen lauten: Arm A ist nicht besser als Arm B, alle Alternativhypothesen lauten: Arm A ist besser als Arm B, sofern nicht ausdrücklich anders angegeben.</p> <p>Alle Datenzusammenfassungen und Analysen werden mit SAS® Version 9.3 oder höher auf UNIX durchgeführt. Spezifikationen für Tabellen-, Abbildungs- und Datenlisten (Tables, listings and figures, TLF)-formate waren dem TLF-Spezifikationsdokument für diese Studie zu entnehmen.</p> <p>Der Studientag für Sicherheitsbeurteilungen (z. B. Laborbeurteilung, Auftreten von unerwünschten Ereignissen, Vitalparameter usw.) wird in Bezug auf das Datum der ersten Dosis berechnet.</p> <p>Für Untersuchungen, die vor der ersten Dosis durchgeführt wurden, wurde der Studientag wie folgt berechnet: (Datum der Untersuchung - Datum der ersten Dosis). Für Untersuchungen, die an oder nach der ersten Dosis durchgeführt werden, wird der Studientag berechnet als (Datum der Untersuchung - Datum der ersten Dosis + 1).</p> <p>Der Studientag für Wirksamkeitsereignisse (Progression, Tod, Tumoransprechen CR/PR) wird in Bezug auf den Zeitpunkt der Randomisierung berechnet: (Datum des Ereignisses/der Bewertung - Datum der Randomisierung + 1).</p> <p>Für die Bewertung der Wirksamkeit (außer für die PRO Analysen) war der Ausgangswert als die letzte verfügbare Messung vor der Randomisierung definiert. Für die Bewertung der Sicherheit und der PRO Analysen wird der Ausgangswert als der letzte verfügbare Messwert vor der ersten Dosis definiert. Sofern nicht anders angegeben, werden alle Zusammenfassungen nach Behandlungsgruppen dargestellt.</p> <p>Das Studienmedikament war definiert als eine der drei Komponenten (Zolbetuximab, Capecitabin und Oxaliplatin) für Arm A und eine der drei Komponenten (Placebo, Capecitabin und Oxaliplatin) für Arm B. Das Datum der ersten Dosis der Studienmedikation ist das</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Datum des Beginns der Infusion der ersten verabreichten Komponente der Studienmedikation oder der oralen Einnahme von Capecitabin, je nachdem, was früher eintrat. Das Datum der letzten Dosis der Studienmedikation ist das Datum der Beendigung der Infusion der letzten verabreichten Komponente der Studienmedikation oder der oralen Verabreichung von Capecitabine, je nachdem, was später eintrat.</p> <p>Zur Berücksichtigung der Multiplizität wurde eine <i>Gatekeeping</i>- Strategie für das PFS (primärer Wirksamkeitsendpunkt) und das OS (wichtigster sekundärer Endpunkt) angewendet. Das PFS wurde einmalig mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 getestet. Nur bei signifikantem PFS wurden Hypothesentests für die OS- Interimsanalyse und die finale OS- Analyse durchgeführt. Eine <i>alphaspendende Funktion</i> vom Typ O'Brien-Fleming wurde verwendet, um das allgemeine einseitige Signifikanzniveau von 0,025 für die OS-Interimsanalyse und die finale OS-Analyse zu kontrollieren. Die Tests für andere sekundäre Endpunkte waren nicht hinsichtlich Multiplizität bereinigt.</p> <p><u>Analysen des primären Endpunktes</u></p> <p>Der primäre Endpunkt war das PFS, beurteilt durch das verblindete IRC. Das PFS war definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Eintreten einer radiologischen Krankheitsprogression, beurteilt durch das IRC, oder bis zum Tod aus jeglichem Grund, je nachdem, was früher eintrat. Zeigte ein Patient weder eine Krankheitsprogression noch war er verstorben, wurde er zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Untersuchung zensiert. Patienten, die vor dem Fortschreiten der Erkrankung eine neue Anti-Krebs-Therapie erhalten hatten, wurden zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Beurteilung vor Beginn der neuen Krebstherapie zensiert. Trat ein Fortschreiten der Erkrankung oder der Tod ein, nachdem zwei oder mehr geplante radiologische Beurteilungen versäumt wurden, wurde der Patient entweder zum Datum der letzten radiologischen Beurteilung oder zum Datum der Randomisierung zensiert, wenn keine radiologische Beurteilung nach der <i>Baseline</i> verfügbar war.</p> <p>Die primäre Analyse wurde durchgeführt, sobald etwa 300 PFS-Ereignisse beobachtet wurden.</p> <p>Die Verteilung des PFS wurde für jeden Behandlungsarm mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und zwischen Arm A und Arm B mit dem Log-Rank-Test verglichen, stratifiziert nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Region (Asien vs. Nicht-Asien) • Anzahl der Organe mit Metastasen (0-2 vs. ≥ 3) • Vorherige Gastrektomie (Ja oder Nein)

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Die Hypothesentests für die primäre Analyse werden auf einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 durchgeführt.</p> <p>Die Nullhypothese lautete: Das PFS in Arm A wird im Vergleich zu Arm B nicht verlängert</p> <p>Die Alternativhypothese lautete: Das PFS in Arm A wird im Vergleich zu Arm B verlängert</p> <p>Zusätzlich wurde ein stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell verwendet, um die HR und das entsprechende 95 %-KI zu schätzen.</p> <p>Die primäre Analyse des PFS wurde mit dem ITT durchgeführt.</p> <p>Zusätzliche Sensitivitätsanalysen für das PFS beinhalteten:</p> <p><u>Sensitivitätsanalyse 1:</u></p> <p>Die primäre Analyse wurde unter Verwendung der radiologischen Bewertungen der Krankheitsprogression durch lokale Prüfarzte wiederholt. Darüber hinaus wurde eine Zusammenfassung der Diskordanz zwischen den Bewertungen der Krankheitsprogression durch das IRC und der lokalen Prüfarzte dargestellt.</p> <p><u>Sensitivitätsanalyse 2:</u></p> <p>In dieser Analyse wurde die wahrscheinlich informative Zensurierung als PFS-Ereignis berücksichtigt. Die primäre Analyse wurde wiederholt, wobei die folgenden Fälle als PFS-Ereignis und nicht als zensiertes Ereignis gewertet wurden (je nachdem, was als erstes eintrat):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brach der Patient die bildgebende Nachbeobachtung ohne dokumentierte Krankheitsprogression durch das IRC ab und lag bei der letzten bildgebenden Untersuchung eine radiologische Progression nach Angaben des Prüfarztes vor, wurde das nächste geplante Datum der bildgebenden Untersuchung (d. h. das Datum der letzten bildgebenden Untersuchung + neun oder zwölf Wochen) als Datum des PFS-Ereignisses gewertet (auch wenn die nächste geplante bildgebende Untersuchung nicht stattfand). • Wenn der Patient die Nachbeobachtung mit Bildgebung ohne dokumentierte Krankheitsprogression durch das IRC abgebrochen hatte und es nach Angaben des Prüfarztes um oder nach dem Zeitpunkt der letzten Bildgebungsbeurteilung zu einer klinischen Progression kam, wurde das nächste geplante Datum der Bildgebung (d. h. Datum der letzten Bildgebungsbeurteilung + neun oder zwölf Wochen) als Datum des PFS-Ereignisses gewertet (auch wenn die nächste geplante Bildgebung nicht stattfand).

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> • Wenn der Patient die Nachbeobachtung durch die Bildgebung abbrach, ohne dass dies vom IRC dokumentiert wurde, und sich der ECOG-PS gegenüber dem Ausgangswert (von 0-1 auf ≥ 2) um oder nach dem Zeitpunkt der letzten Bildgebungsbeurteilung verschlechterte, wurde der nächste geplante Termin der Bildgebung als Datum des PFS-Ereignisses gewertet. • Das Datum des Beginns einer neuen Anti-Krebs-Therapie wurde als Datum des PFS-Ereignisses behandelt, wenn es keine vorherige dokumentierte Krankheitsprogression durch das IRC gab. • Hatte der Patient ≥ 2 geplante Bildgebungsuntersuchungen versäumt, ohne dass das IRC zuvor eine Krankheitsprogression dokumentierte, und es nach Angaben des Prüfarztes um oder nach dem Zeitpunkt der letzten Bildgebungsuntersuchung vor dem Versäumnis eine klinische Progression gab, wurde der nächste geplante Termin der Bildgebung nach der letzten nicht versäumten Untersuchung als Datum des PFS-Ereignisses behandelt (auch wenn die nächste geplante Bildgebung nicht stattfand). • Hatte der Patient ≥ 2 geplante Bildgebungsuntersuchungen versäumt, ohne dass dies zuvor vom IRC dokumentiert wurde, und hatte sich der ECOG-Leistungsstatus gegenüber dem Ausgangswert (von 0-1 auf ≥ 2) um oder nach dem Zeitpunkt der letzten Bildgebungsuntersuchung vor dem Versäumnis verschlechtert, wurde der nächste geplante Termin für die Bildgebung nach der letzten nicht versäumten Untersuchung als Datum des PFS-Ereignisses behandelt. <p><u>Sensitivitätsanalyse 3:</u> Wiederholung der primären Analyse, wobei der Tod nach einer neuen Anti-Krebs-Therapie zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Untersuchung vor dem Beginn der neuen Anti-Krebs-Therapie zensiert wurde.</p> <p><u>Analysen der sekundären Wirksamkeitsendpunkte</u> OS Der wesentliche sekundäre Endpunkt OS war definiert als die Zeit zwischen Randomisierung bis zum dokumentierten Tod aus jeglichem Grund. Alle Todesfälle wurden berücksichtigt, unabhängig davon, ob das Ereignis während der Einnahme oder nach dem Absetzen der Studienmedikation eintrat. Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse noch am Leben waren, wurden am letzten bekannten Überlebensdatum zensiert. Die Verteilung des OS wurde für jeden Behandlungsarm mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und zwischen</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Arm A und Arm B mit dem Log- Rank-Test verglichen, stratifiziert nach denselben Stratifikationsfaktoren, die auch für die PFS-Analyse verwendet wurden. Um die Gesamtfehlerrate vom Typ I auf dem Signifikanzniveau von 0,025 zu halten, wurde der Hypothesentest zum OS nur durchgeführt, wenn die Nullhypothese der primären Analyse auf dem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 abgelehnt wurde. Darüber hinaus wurde ein stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell zur Schätzung des Hazard Ratio und des entsprechenden 95 %- KI verwendet.</p> <p>TTCD für PF, OG25-Schmerz inklusive STO22 und GHS / QoL- Scores</p> <p>TTCD wurde für die folgenden drei Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität definiert: körperliche Funktion (PF) und globaler Gesundheitszustand / Lebensqualität (GHS / QoL), gemessen anhand des EORTC QLQ-C30, sowie Bauchschmerzen und Unwohlsein (OG25Schmerz inklusive STO22) gemessen anhand des EORTC QLQ-OG25 inklusive STO22. Die TTCD war definiert als die Zeit ab der Randomisierung bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung, die bei der nächsten planmäßigen Beurteilung bestätigt wurde oder auf die ein Abbruch folgte, der zu fehlenden Daten führte.</p> <p>Eine klinisch bedeutsame Verschlechterung war definiert als die Veränderung eines Patienten gegenüber dem Ausgangswert über einen vorab festgelegten Schwellenwert hinaus. Während für den EORTC QLQ- 30 für einige Domänen klinisch bedeutsame Schwellenwerte abgeleitet werden konnten (z. B. 10 für GHS / QoL in Osoba 1998), wurde in diesem Fall ein geeigneter Schwellenwert für diese Population und für alle wichtigen Domänen anhand der Daten der Studie abgeleitet. Ein separater Analyseplan wurde entwickelt, in dem die Methoden für die Schätzung des klinisch sinnvollen Schwellenwerts im Detail definiert und vor dem Schließen der Datenbank (<i>Database Lock</i>) festgelegt wurden. Die Durchführung dieser Analysen und die Ableitung des in der TTCD- Analyse zu verwendenden Schwellenwerts erfolgte ebenfalls vor dem <i>Database Lock</i>. Der sich daraus ergebende Wert wird vor Entblindung der Studie in die letzte Änderung des SAP eingefügt.</p> <p>Patienten ohne bestätigte Verschlechterung wurden bei der letzten eCOA- Bewertung zensiert. Patienten, für die keine <i>Baseline</i>- oder <i>Post- Baseline</i>-Bewertung vorlag oder die aufgrund ihres <i>Baseline</i>-Wertes keine Verschlechterung nachweisen konnten, wurden bei der Randomisierung zensiert. Wenn ein Patient beispielsweise einen GHS / QoL- Ausgangswert von 5 hat und der klinisch bedeutsame Schwellenwert bei 8 liegt, wurde dieser Patient bei Studienbeginn zensiert. Der Tod oder das Fortschreiten der Erkrankung wurde nicht als Ereignis gewertet.</p> <p>Ähnlich wie bei den Endpunkten PFS und OS wurde die Verteilung der TTCD für jeden Behandlungsarm anhand</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>der Kaplan-Meier- Methode geschätzt und zwischen Arm A und Arm B mit dem Log- Rank- Test verglichen, stratifiziert nach denselben Stratifikationsfaktoren, die auch für die PFS- und OS-Analyse verwendet wurden. Um die Gesamtfehlerrate vom Typ I auf dem Signifikanzniveau von 0,025 zu halten, wurde der Hypothesentest zur TTCD nur durchgeführt, wenn die Nullhypothese zum OS auf dem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 zurückgewiesen wurde. Wurde die Nullhypothese für das OS auf dem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 verworfen, wurde die TTCD nach einer <i>Gatekeeping</i>- Strategie in der folgenden Reihenfolge getestet:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nichtunterlegenheitstest für TTCD bei PF auf einem Signifikanzniveau von 0,025 2. Nichtunterlegenheitstest für TTCD bei OG25- Schmerz auf einem Signifikanzniveau 0,025 3. Nichtunterlegenheitstest für TTCD bei GHS / QoL auf einem Signifikanzniveau von 0,025 4. Überlegenheitstest für TTCD in PF auf einem Signifikanzniveau von 0,025 5. Überlegenheitstest für TTCD in OG25- Schmerzen auf einem Signifikanzniveau von 0,025 6. Überlegenheitstest für TTCD bei GHS / QoL auf einem Signifikanzniveau von 0,025 <p>Zur Schätzung der Hazard Ratio und des entsprechenden 95 %-KI wurde ein stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell für die drei <i>Time-to-Event</i> Endpunkte verwendet.</p> <p>ORR</p> <p>Das beste Gesamtansprechen (BOR) wurde bestimmt, sobald alle Daten zum Ansprechen des Tumors des Patienten vorlagen. Die Patienten wurden gemäß RECIST- Kriterien Version 1.1- klassifiziert. Für eine BOR in Form einer stabilen Erkrankung (<i>Stable disease</i>, SD) musste die SD mindestens einmal nach Studieneintritt und mindestens acht Wochen nach der ersten Dosis der Studienmedikation dokumentiert worden sein. Die ORR war definiert als der Anteil an Patienten mit einer BOR, welches einem vollständigen (CR) oder partiellen Ansprechen (PR) nach RECIST Version 1.1, beurteilt durch ein IRC, entsprach.</p> <p>Der Vergleich der ORR zwischen Arm A und Arm B wurde mit dem stratifizierten Cochran- Mantel- Haenszel (CMH)- Test durchgeführt, wobei dieselben Stratifikationsfaktoren wie für die PFS- Analyse verwendet wurden. Darüber hinaus wurde die ORR für jeden Arm mit den entsprechenden 95 %- KI geschätzt.</p> <p>Außerdem wurde der Anteil der Patienten mit CR zusammengefasst.</p> <p>DOR</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>DOR war definiert als der Zeitraum vom Datum des ersten Ansprechens (CR oder PR, je nachdem, was zuerst erfasst wurde), beurteilt durch ein IRC, bis zum Datum einer radiologischen Krankheitsprogression oder dem Tod, je nachdem, was früher eintrat. War bei einem Patienten keine Progression eingetreten, wurde der Patient zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Beurteilung oder zum Zeitpunkt der ersten CR/PR zensiert, wenn keine radiologische Beurteilung nach <i>Baseline</i> vorlag. Andere Zensierungen, die für die PFS- Analyse verwendet werden, gelten auch für die DOR.</p> <p>Die Verteilung der DOR wurde für jeden Behandlungsarm mit Hilfe der Kaplan- Meier- Methode geschätzt und zwischen Arm A und Arm B mit Hilfe des Log-Rank-Tests verglichen, stratifiziert nach den Stratifikationsfaktoren, die auch für die PFS- Analyse verwendet wurden. Darüber hinaus wurde ein stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell zur Schätzung des Hazard Ratio und des entsprechenden 95 %- KI verwendet.</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p>Die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden anhand deskriptiver Statistik in Bezug auf die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert für das ITT pro Behandlungsarm zusammengefasst. Die Ausfüllrate für jeden Fragebogen wurde nach Zeitpunkten zusammengefasst.</p> <p>Rücklaufquote</p> <p>Die Rücklaufquote der Fragebögen wurde bei jeder Studienvisite erfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Rücklaufquote (unadjustiert) wurde bei jeder Studienvisite wie folgt berechnet: Anzahl der Patienten, die die Mindestanforderungen für die Bewertung von mindestens einer Domäne des Fragebogens erfüllen, geteilt durch die Anzahl der Patienten im ITT. • Die Rücklaufquote (adjustiert) wurde bei jeder Studienvisite für alle Patienten berechnet, von denen PRO- Bewertungen abgegeben werden sollten. Folgende Daten wurden berechnet: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die alle Fragen beantwortet hatten ○ Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die die Mindestanforderungen für die Bewertung des Instruments erfüllt haben: ○ EQ-5D-5L: Entweder der Utility- Index oder der EQ-VAS- Score konnte berechnet werden ○ EORTC QLQ-C30: mindestens eine Subskala konnte berechnet werden ○ EORTC QLQ-OG25 inklusive STO22 Belching: mindestens eine Subskala konnte berechnet werden

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die mindestens eine Frage beantwortet hatten <p>Die unadjustierten und adjustierten Rücklaufquoten wurden für jeden Behandlungsarm auch grafisch in Form eines Liniendiagramms dargestellt.</p> <p>Deskriptive Analyse</p> <p><i>Fünf Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, Skala zum globalen Gesundheitszustand, Summary Score und EQ-5D-5L VAS</i></p> <p>Die Scores (auf einer Skala von 0 bis 100) sowie die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert wurden für jede Studienvisite zusammengefasst, wenn mindestens zehn Patienten für jeden Behandlungsarm auswertbar waren. Waren weniger als zehn Patienten für eine Studienvisite pro Behandlungsarm auswertbar, wurde keine Analyse durchgeführt. Die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf wurde für jeden Wert pro Behandlungsarm dargestellt. Minimum und Maximum gegenüber dem Ausgangswert jedes Patienten (höchster Wert nach dem Ausgangswert - Ausgangswert und niedrigster Wert nach dem Ausgangswert - Ausgangswert) wurden nach Behandlungsgruppe zusammengefasst.</p> <p><i>Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-OG25</i></p> <p>Die Scores (auf einer Skala von 0 bis 100) wurden auf die gleiche Weise wie oben beschrieben zusammengefasst. Die Häufigkeitsverteilung der kategorisierten QLQ-C30- und QLQ-OG25- Symptomwerte wird pro Behandlungsarm und Studienvisite dargestellt. Der Wechsel der <i>Baseline</i> Kategorie zur schlechtesten <i>Post-Baseline</i> Kategorie des Patienten wird tabellarisch dargestellt (außer für den 7-Punkte-Skala-Fragebogen).</p> <p><i>EQ-5D-5L Dimensionen</i></p> <p>Die Werte (auf einer Skala von 1 bis 5) wurden anhand deskriptiver Statistik analysiert, einschließlich der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert. Die kategorisierten Werte wurden anhand einer Verschiebungstabelle tabellarisch dargestellt (Wechsel von <i>Baseline</i> zur schlechtesten <i>Post-Baseline</i> Kategorie).</p> <p><i>Schmerzintensität anhand der NRS</i></p> <p>Die Scores und die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert wurden für jede Studienvisite zusammengefasst.</p>

		<p><u>Analysen der exploratorischen Endpunkte</u></p> <p>TTP</p> <p>Die TTP war definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression (nach RECIST Version 1.1 gemäß IRC). Die TTP schloss Todesfälle nicht als Ereignis ein. Bei Todesfällen vor dem ersten dokumentierten Fortschreiten der Erkrankung festgestellt durch das IRC, wurden die Patienten zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Beurteilung zensiert. Für den Endpunkt TPP wurden die Kaplan-Meier- und die Log-Rank-Methode angewandt.</p> <p>PFS2</p> <p>PFS2 war definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der Krankheitsprogression (festgestellt durch den Prüfarzt) nach Beginn einer nachfolgenden Anti-Krebs-Therapie, dem Tod aus jeglichem Grund oder dem Beginn einer weiteren Anti-Krebs-Therapie, je nachdem, was früher eintrat. In Fällen, in denen das PFS2 nicht zuverlässig bestimmt werden konnte, konnte das Datum des Absetzens der nachfolgenden Krebstherapie als Ereignisdatum verwendet werden. Andernfalls wurden die Patienten zensiert. Patienten, die noch am Leben waren und bei denen kein PFS2-Ereignis beobachtet wurde, sollten zu dem Zeitpunkt zensiert werden, an dem zum letzten Mal bekannt war, dass der Patient lebte und keine zweite objektive Krankheitsprogression vorlag.</p> <p>Die Verteilung des PFS2 wurde für jeden Behandlungsarm anhand der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und zwischen Arm A und Arm B mit Hilfe des stratifizierten Log-Rank-Tests verglichen, wobei dieselben Stratifikationsfaktoren wie bei der PFS-Analyse verwendet werden. Darüber hinaus wurde ein stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell zur Schätzung der Hazard Ratio und des entsprechenden 95%-KI verwendet.</p> <p>Krankheitskontrollrate</p> <p>Die DCR war definiert als der Anteil der Patienten mit einer BOR (SD, CR oder PR basierend auf RECIST Version 1.1, festgestellt durch ein IRC).</p> <p>Der Vergleich der DCR zwischen Arm A und Arm B wurde mit dem CMH-Test durchgeführt, stratifiziert nach denselben Stratifikationsfaktoren wie bei der PFS- Analyse. Darüber hinaus wurden die 95 %- KI für jeden Arm geschätzt.</p> <p>HRU</p> <p>Die HRU-Variablen wurden für jeden Behandlungsarm zusammengefasst.</p>
--	--	---

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Biomarker</p> <p>Biomarker konnten grafisch oder deskriptiv zusammengefasst werden, zusammenfassende Statistiken konnten tabellarisch dargestellt werden. Assoziationen zwischen Biomarkern und klinischen Maßnahmen (z. B. Wirksamkeit, Sicherheit oder Pharmakodynamik und Pharmakokinetik) konnten an Patienten durchgeführt werden, die über ausreichende Ausgangsdaten und Messungen während der Studie verfügten, um interpretierbare Ergebnisse für bestimmte Parameter zu erhalten.</p> <p>Sicherheitsanalysen</p> <p>Unerwünschte Ereignisse</p> <p>UE wurden nach dem <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA) kodiert und anhand der <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (NCI- CTCAE) klassifiziert. Die verwendete MedDRA-Version wurde im Titel der entsprechenden TLFs angegeben.</p> <p>TEAE waren definiert als UE, die nach Beginn der Verabreichung der Studienmedikation und innerhalb von 30 Tagen nach der zuletzt verabreichten Komponente der Studienbehandlung beobachtet wurden. Späte UE / SUE waren definiert als UE / SUE, die nach mehr als 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation erfasst wurden. Die Zusammenfassungen der schwerwiegenden TEAE umfassten sowohl vom Prüfarzt bewertete als auch von Astellas höher eingestufte SUE.</p> <p>Für arzneimittelbezogene UE / SUE wurden getrennte Zusammenfassungen für UE / SUE im Zusammenhang mit einem beliebigen Bestandteil der Studienmedikation und UE / SUE im Zusammenhang mit jedem einzelnen Bestandteil der Studienmedikation erstellt.</p> <p>Die folgenden Angaben wurden in einer Übersichtstabelle zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit TEAE, • Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit arzneimittelbedingten TEAE, • Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit schweren TEAE, • Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit schweren arzneimittelbedingten TEAE, • Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit TEAE, die zum dauerhaften Absetzen einer Komponente der Studienmedikation führten, aufgeschlüsselt nach den einzelnen Komponenten • Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit arzneimittelbedingten TEAE, die zum dauerhaften Absetzen eines beliebigen Bestandteils der Studienmedikation führten, aufgeschlüsselt nach Komponenten,

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> • Späte UE, die mehr als 30 Tage nach der letzten Studienbehandlung auftraten (alle Komponenten) • Späte SUE, die mehr als 30 Tage nach der letzten Studienbehandlung auftraten (alle Komponenten) • Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit TEAE nach NCI CTCAE \geq Grad 3 • Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit arzneimittelbedingten TEAE nach NCI CTCAE \geq Grad 3 • Anzahl der Todesfälle ab Behandlungsbeginn bis zu 30 Tagen nach der letzten Dosis der zuletzt verabreichten Komponente der Studienmedikation • Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit TEAE, die zum Tod führten • Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit arzneimittelbedingten TEAE, die zum Tod führten • Anzahl aller Todesfälle bis zum Stichtag der Analyse <p>Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten mit TEAE, klassifiziert nach SOC und PT, wurden zusammengefasst. Zusammenfassungen wurden für bereitgestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TEAE • arzneimittelbedingte TEAE, • UE, die nach 30 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments erhoben wurden • Schwerwiegende TEAE, • SUE, die nach 30 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments erhoben wurden, • arzneimittelbedingte schwerwiegende TEAE, • TEAE, die zum dauerhaften Absetzen eines beliebigen Bestandteils der Studienmedikation führten (nach Komponente), • arzneimittelbedingte TEAE, die zum dauerhaften Absetzen eines beliebigen Bestandteils der Studienmedikation führten (nach Komponente) • TEAE, die zu einer Dosisunterbrechung eines beliebigen Bestandteils der Studienmedikation führen (nach Komponente) • Arzneimittelbedingte TEAE, die zu einer Dosisunterbrechung eines beliebigen Bestandteils der Studienmedikation führten (nach Komponente) • TEAE, die zu einer Dosisreduktion eines beliebigen Bestandteils der Studienmedikation führen (nach Komponente) • Arzneimittelbedingte TEAE, die zu einer Dosisreduktion eines beliebigen Bestandteils der Studienmedikation führten (nach Komponente) • TEAE, die zu einer Reduktion der Dosisrate eines beliebigen Bestandteils der Studienmedikation führen (nach Komponente) • Arzneimittelbedingte TEAE, die zu einer Reduktion der Dosisrate eines beliebigen

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Bestandteils der Studienmedikation führten (nach Komponente)</p> <ul style="list-style-type: none"> • TEAE, ausgenommen schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von $\geq 10\%$ in jeder Behandlungsgruppe, und • TEAE mit NCI CTCAE \geq Grad 3 • Arzneimittelbedingte TEAE mit NCI CTCAE \geq Grad 3 • Arzneimittelbedingte TEAE mit einem Unterschied in der Inzidenz zwischen den Behandlungsgruppen (Arm A- Arm B) $> 10\%$ • Arzneimittelbedingte schwerwiegende TEAE mit einem Unterschied in der Inzidenz zwischen den Behandlungsgruppen (Arm A- Arm B) $> 5\%$ <p>Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit TEAE und TEAE, die zum Tod führen, die nur als PT klassifiziert wurden, wurden nach Behandlungsgruppe und insgesamt zusammengefasst.</p> <p>Die Tabellen mit den zusammenfassenden Angaben zu den UE enthielten die Anzahl der Patienten und nicht die Anzahl der UE, außer bei schwerwiegenden TEAE und TEAE, die zum Tod führen. In diesem Fall wurde die Anzahl der UE aufgeführt. Trat bei einem Patienten eine bestimmte UE mehr als einmal auf, wurde dieser Patient nur einmal für dieses Ereignis gewertet. Trat bei einem Patienten mehr als eine UE auf, das mit demselben PT kodiert wurde, wurde der Patient nur einmal für diesen PT gezählt. Trat bei einem Patienten mehr als eine UE innerhalb einer SOC auf, so wurde der Patient nur einmal in dieser SOC gezählt.</p> <p>Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten mit TEAE, klassifiziert nach SOC und PT, wurden nach NCI- CTCAE-Schweregrad und nach dem Zusammenhang mit der Studienmedikation zusammengefasst. Arzneimittelbedingte TEAE wurden in ähnlicher Weise nur nach Schweregrad dargestellt. Änderte sich der Schweregrad einer UE oder der Zusammenhang, wird der Patient nur einmal mit dem schlechtesten Schweregrad und dem höchsten Grad des Zusammenhangs gezählt. Tritt bei einem Patienten mehr als einmal ein Ereignis auf, bei welchem der Schweregrad nicht beurteilt wurde und Ereignisse mit Beurteilung des Schweregrads vorliegen, wird das beurteilte Ereignis mit dem höchsten Grad gewertet. Tritt bei einem Patienten mehr als einmal ein Ereignis auf, welches in keinem Zusammenhang mit der Studienbehandlung steht und Ereignisse vorliegen, die durch die Studienbehandlung ausgelöst wurden, wird das Ereignis als "in Zusammenhang stehend" gewertet.</p> <p>Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten mit TEAE von Interesse (<i>Adverse Events of Special Interest, AESI</i>), klassifiziert nach SOC und PT, wurden ebenfalls zusammengefasst. Die Liste der zusammenfassenden unerwünschten Ereignisse von Interesse konnte sich im</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen																								
		<p>Laufe der Studie aufgrund der laufenden Pharmakovigilanz ändern. Sie wurde vor dem <i>Database Lock</i> finalisiert.</p> <p>AESI</p> <p>Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten mit AESI, klassifiziert nach SOC und PT, wurden zusammengefasst. Zusammenfassungen wurden bereitgestellt für:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AESI • SAESI • AESI nach NCI-CTCAE-Grad • AESI, die zum dauerhaften Abbruch führten • AESI, die zu Dosisunterbrechung führten • AESI, die zu Dosisreduktionen führten • AESI, die zur Reduktion der Dosisraten führten • AESI, die zum Tod führten <p>Die folgenden AESI wurden erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Übelkeit • Erbrechen • Abdominalschmerz • Überempfindlichkeitsreaktionen • Infusionsbedingte Reaktionen (IRRs) • Anämie • Neutropenie 																								
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Folgende Subgruppenanalysen waren für die Endpunkte PFS, ORR und DOR, basierend auf IRC-Bewertungen, und OS präspezifiziert:</p> <table border="1" data-bbox="715 1301 1359 1823"> <thead> <tr> <th data-bbox="715 1301 1050 1335">Subgruppe</th> <th data-bbox="1050 1301 1359 1335">Merkmal</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="715 1335 1050 1368">Altersgruppe 1</td> <td data-bbox="1050 1335 1359 1368">≤ 65 vs. > 65 Jahre</td> </tr> <tr> <td data-bbox="715 1368 1050 1402">Altersgruppe 2</td> <td data-bbox="1050 1368 1359 1402">≤ 75 vs. >75 Jahre</td> </tr> <tr> <td data-bbox="715 1402 1050 1435">Geschlecht</td> <td data-bbox="1050 1402 1359 1435">männlich vs. weiblich</td> </tr> <tr> <td data-bbox="715 1435 1050 1469">Ethnische Zugehörigkeit</td> <td data-bbox="1050 1435 1359 1469">Kaukasisch vs. Asiatisch</td> </tr> <tr> <td data-bbox="715 1469 1050 1503">Rauchgewohnheiten</td> <td data-bbox="1050 1469 1359 1503">Nie vs. Aktuell vs. Früher</td> </tr> <tr> <td data-bbox="715 1503 1050 1536">Region</td> <td data-bbox="1050 1503 1359 1536">Asien vs. Nicht- Asien</td> </tr> <tr> <td data-bbox="715 1536 1050 1570">Anzahl der Organe mit Metastasen</td> <td data-bbox="1050 1536 1359 1570">0- 2 vs. ≥ 3</td> </tr> <tr> <td data-bbox="715 1570 1050 1626">Vorherige Gastrektomie (total oder partiell)</td> <td data-bbox="1050 1570 1359 1626">Nein vs. Ja</td> </tr> <tr> <td data-bbox="715 1626 1050 1682">Histologie (Tumortyp)</td> <td data-bbox="1050 1626 1359 1682">diffus vs. intestinal vs. gemischt / anders</td> </tr> <tr> <td data-bbox="715 1682 1050 1760">Tumorlokalisation</td> <td data-bbox="1050 1682 1359 1760">Magen vs. GEJ; Magen proximal vs. Magen distal; GEJ proximal vs. GEJ distal</td> </tr> <tr> <td data-bbox="715 1760 1050 1823">Land</td> <td data-bbox="1050 1760 1359 1823">Japan vs. Nicht-Japan; China vs. Nicht- China</td> </tr> </tbody> </table>	Subgruppe	Merkmal	Altersgruppe 1	≤ 65 vs. > 65 Jahre	Altersgruppe 2	≤ 75 vs. >75 Jahre	Geschlecht	männlich vs. weiblich	Ethnische Zugehörigkeit	Kaukasisch vs. Asiatisch	Rauchgewohnheiten	Nie vs. Aktuell vs. Früher	Region	Asien vs. Nicht- Asien	Anzahl der Organe mit Metastasen	0- 2 vs. ≥ 3	Vorherige Gastrektomie (total oder partiell)	Nein vs. Ja	Histologie (Tumortyp)	diffus vs. intestinal vs. gemischt / anders	Tumorlokalisation	Magen vs. GEJ; Magen proximal vs. Magen distal; GEJ proximal vs. GEJ distal	Land	Japan vs. Nicht-Japan; China vs. Nicht- China
Subgruppe	Merkmal																									
Altersgruppe 1	≤ 65 vs. > 65 Jahre																									
Altersgruppe 2	≤ 75 vs. >75 Jahre																									
Geschlecht	männlich vs. weiblich																									
Ethnische Zugehörigkeit	Kaukasisch vs. Asiatisch																									
Rauchgewohnheiten	Nie vs. Aktuell vs. Früher																									
Region	Asien vs. Nicht- Asien																									
Anzahl der Organe mit Metastasen	0- 2 vs. ≥ 3																									
Vorherige Gastrektomie (total oder partiell)	Nein vs. Ja																									
Histologie (Tumortyp)	diffus vs. intestinal vs. gemischt / anders																									
Tumorlokalisation	Magen vs. GEJ; Magen proximal vs. Magen distal; GEJ proximal vs. GEJ distal																									
Land	Japan vs. Nicht-Japan; China vs. Nicht- China																									

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
Ergebnisse		
13	Patientenfluss (inklusive Flow- Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung / Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Insgesamt wurden 507 Patienten randomisiert, welche im Verhältnis: 1:1 auf die beiden Behandlungsarme aufgeteilt wurden.</p> <p>a) Randomisiert (ITT):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zolbetuximab + CAPOX: 254 • Placebo + CAPOX: 253 <p>b) Patienten, die die Studienmedikation erhalten haben (SAF):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zolbetuximab + CAPOX: 254 • Placebo + CAPOX: 249 <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt (ITT):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zolbetuximab + CAPOX: 254 • Placebo + CAPOX: 253
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Patientenfluss Abbildung 87
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Der Studienstart ist auf den 28. November 2018 datiert. Zwischen dem 18. November 2018 und dem 07. Oktober 2022 (primärer Datenschnitt) wurden insgesamt 507 Patienten in die Studie randomisiert.</p> <p>Die im primären CSR (datiert vom 27. März 2023) enthaltenen Analysen basieren auf dem Datenschnitt vom 07. Oktober 2022 und bilden die finale Analyse des PFS und die Interimsanalyse des OS ab.</p> <p>Zur Präsentation der Ergebnisse auf dem ESMO-Kongress wurde ein zusätzlicher explorativer Datenschnitt getätigt: 29.06.2023.</p> <p>Der finale CSR basiert auf der finalen Analyse des OS zum Datenschnitt vom 12.01.2024.</p> <p><u>Beschreibung der Schlüsseldaten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienstart: 28.11. 2018 • Primärer Datenschnitt: 07.10.2022 • Exporativer Datenschnitt: 29.06.2022 • Finaler Datenschnitt: 12.01.2024

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist noch nicht abgeschlossen.

a: nach CONSORT 2010.
 Quelle: (25, 27, 48, 70)
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

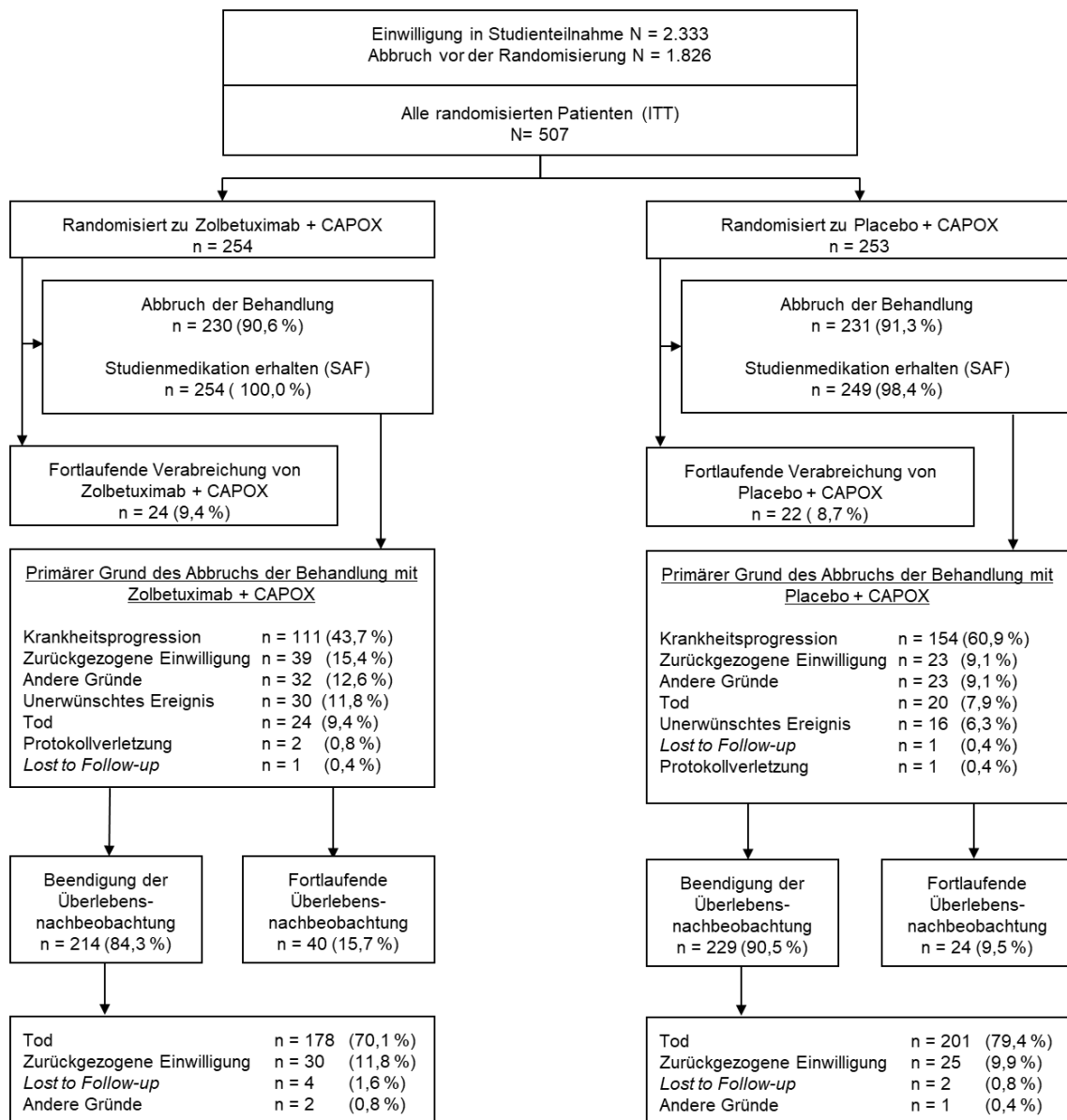


Abbildung 87: Flussdiagramm des Patientenflusses in der Studie GLOW (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024)

Studie FAST

Tabelle 4-124 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FAST

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellungen und Hypothesen	<p>Die Studie FAST (NCT01630083) ist eine randomisierte, multizentrische, offene Phase-II-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Zolbetuximab in Kombination mit EOX (Epirubicin, Oxaliplatin, Capecitabin) in Erstlinienbehandlung bei Patienten mit Claudin (CLDN)18.2-positivem fortgeschrittenem Adenokarzinomen des Magens, der Speiseröhre oder des gastroösophagealen Übergangs (<i>Gastroesophageal Junction</i>, GEJ).</p> <p>Das Ziel der Studie war die Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Zolbetuximab in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen Standard-Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens, der Speiseröhre oder des GEJ.</p> <p>Primäre Studienziele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Wirksamkeit von Zolbetuximab in Kombination mit EOX, gemessen anhand des progressionsfreien Überlebens (<i>Progression-free survival</i>, PFS). Das PFS war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Beobachtung einer Krankheitsprogression (<i>Progressive disease</i>, PD) oder dem Tod aus jeglichem Grund. • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Zolbetuximab in Kombination mit EOX. Die Sicherheitsendpunkte umfassten die Bewertung unerwünschter Ereignisse (UEs), klinischer Laborparameter (Hämatologie, klinische Chemie), Vitalparameter, Elektrokardiogramm (EKG) sowie Messungen der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF), des <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> (ECOG-PS) und körperliche Untersuchungen. <p>Sekundäre Studienziele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>, OS), definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglichem Grund oder bis zum letzten Kontakt, falls der Patient am Leben war. • Überlebensstatus nach zwölf Monaten. • Zeit bis zur Krankheitsprogression (<i>Time to Progression</i>, TTP), definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Beobachtung einer bestätigten Krankheitsprogression. • Objektive Ansprechrate (<i>Objective Response Rate</i>, ORR), definiert als der Anteil der Patienten mit einem vollständigen Ansprechen (<i>Complete</i>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p><i>Response</i>, CR) oder einem partiellen Ansprechen (<i>Partial Response</i>, PR) gemäß den <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1</i> (RECIST v1.1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitskontrollrate (<i>Disease Control Rate</i>, DCR), definiert als Anteil der Patienten mit CR, PR oder stabiler Erkrankung gemäß RECIST v1.1 • Dauer des Ansprechens (<i>Duration of Response</i>, DOR), definiert als der Zeitraum vom Datum des ersten Ansprechens (CR/PR), bis zum ersten Datum, an dem entweder ein Krankheitsrückfall, eine Krankheitsprogression (<i>Progressive Disease</i>, PD) oder der Tod auftraten. <p>Explorative Studienziele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Korrelation der CLDN18.2 Expression und anderer Biomarker (z. B. antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität [<i>Antibody-dependent Cellular Cytotoxicity</i>, ADCC], genetische Polymorphismen der Immunantwort, Phänotypen von Immunzellen im peripheren Blut) mit dem klinischen Outcome. • Pharmakokinetisches und immunogenes Profil von Zolbetuximab. • Ergebnisse der patientenberichteten Fragebögen zur Lebensqualität (<i>Quality of Life Questionnaire</i>, QLQ): QLQ-C30 und QLQ-STO22 (nur Russland, Ukraine und Deutschland; Fragebogen speziell für Magenkrebs). • Serumentumormarker (Carcinoembryonales Antigen [CEA], <i>Carbohydrate-Antigen 19.9</i> [CA19.9], <i>Carbohydrate-Antigen 125</i> [CA125], <i>Carbohydrate-Antigen 15.3</i> [CA15.3] und vaskulärer epithelialer Wachstumsfaktor [<i>Vascular Epithelial Growth Factor</i>, VEGF]) • <i>Clinical Benefit Score</i>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die Studie FAST ist eine multinationale, multizentrische, offene, randomisierte Phase-II-Studie. Zu Studienbeginn umfasste die Studie zwei Arme, in denen EOX in Kombination mit Zolbetuximab 800/600 mg/m ² (Arm B) mit EOX als alleinige Therapie (Arm A) bei Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens, des Ösophagus oder des GEJ verglichen wurde. Die Patienten in Arm B erhielten im ersten Zyklus EOX in Kombination mit Zolbetuximab 800 mg/m ² als Initialdosis, gefolgt von EOX in Kombination mit Zolbetuximab 600 mg/m ² in jedem weiteren Zyklus. Die Studie wurde anschließend um einen dritten Studienarm (Arm C) erweitert, in dem eine höhere Zolbetuximab-Dosierung (Zolbetuximab 1000 mg/m ² in Kombination mit EOX pro Zyklus) untersucht wurde. Arm C wurde begonnen, nachdem etwa 60 Patienten pro Arm im Verhältnis 1:1

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>entweder in Arm A (EOX als alleinige Therapie) oder Arm B (Zolbetuximab 800/600 mg/m² in Kombination mit EOX) randomisiert worden waren.</p> <p>Das Randomisierungsverhältnis wurde von 1:1 auf 1:1:7 angepasst, damit die Rekrutierung in Arm C die Patientenzahlen der anderen beiden Arme erreichte. Anschließend wurde die Randomisierung auf 1:1:1 angepasst, um die geplante Patientenzahl (mindestens 70 auswertbare Patienten pro Arm) zu erreichen. Die Randomisierung wurde nach CLDN18.2-Positivität ($\geq 70\%$ gefärbten Tumorzellen vs. $< 70\%$ gefärbten Tumorzellen) und Vorhandensein einer nicht messbaren vs. messbaren Erkrankung bei <i>Baseline</i> stratifiziert.</p> <p>Studienmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm A: EOX • Arm B: EOX + Zolbetuximab (800 mg/m² als Initialdosis in Zyklus 1, gefolgt von 600 mg/m² in jedem weiteren Zyklus) • Arm C: EOX + Zolbetuximab (1000 mg/m² pro Zyklus) <p>Screening:</p> <p>Das <i>Screening</i> wurde zwischen Tag -28 und Tag -10 durchgeführt. Vor Beginn aller im Zusammenhang mit der Studie stehenden Verfahren gaben alle Patienten eine erste schriftliche Einverständniserklärung zur Analyse einer Tumorgewebeprobe auf CLDN18.2-Positivität und Biomarker-Typisierung ab. Die Probe wurde ausgewertet, um die Patienten auszuwählen, die für die Studie in Frage kamen, und erfolgte vor Fortsetzung der <i>Baseline</i>-Untersuchungen. Nur Patienten, die einen Tumor mit einer CLDN18.2 Färbeintensität von 2+ oder 3+ (ausschlaggebend war die Summe) in mindestens 40 % der Tumorzellen auf Grundlage immunhistochemischer Tests aufwiesen, kamen für die <i>Baseline</i>-Untersuchungen und die Studienbehandlung in Frage. Nach einer zweiten schriftlichen Einverständniserklärung wurden die für einen Einschluss in die Studie in Frage kommenden Patienten zwischen Tag -9 und Tag 0 untersucht.</p> <p>Behandlung</p> <p>Alle Patienten in jedem Arm erhielten acht Zyklen einer Behandlung mit EOX oder EOX plus Zolbetuximab („EOX-Behandlungsphase“). Nach Abschluss der EOX-Behandlungsphase durften die Patienten in Arm B und Arm C die Behandlung mit Zolbetuximab als Monotherapie (600 mg/m² oder 1.000 mg/m² alle drei Wochen) bis zur Krankheitsprogression, dem Rückzug der Einwilligung durch den Patienten oder bis eine inakzeptable Toxizität</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>auftrat, fortsetzen („Nachbeobachtungsphase“). Patienten in Arm A wurden nur bezüglich Krankheitsprogression und Überleben nachbeobachtet und erhielten keine weitere Behandlung mit der Studienmedikation.</p> <p>Dauer der Behandlung und Sicherheitsnachbeobachtung</p> <p>Das Behandlungsende in der EOX-Behandlungsphase wurde drei Wochen (\pm vier Tage) nach Abschluss von acht Zyklen erreicht. Bei Patienten, die keine acht Zyklen mit EOX erhalten hatten, wurde das Behandlungsende drei Wochen nach Tag 1 des letzten EOX-Zyklus (\pm vier Tage) erreicht.</p> <p>Im Rahmen der Visite zum Behandlungsende wurden folgende Untersuchungen durchgeführt: Tumorbildgebung, Überleben, Sicherheit, explorative Untersuchungen und weitere Labortests. Die Nachbeobachtungsphase begann in Woche 31 (oder früher, in jedem Fall aber sechs Wochen nach der Visite zum Behandlungsende der EOX-Behandlungsphase).</p> <p>Patienten in Arm B und Arm C konnten die Therapie mit Zolbetuximab fortsetzen, wenn sie keine Krankheitsprogression aufwiesen und gemäß <i>Standard of Care</i> keine weitere Behandlung erhielten.</p> <p>Patienten in Arm B und Arm C, die sich für eine Fortsetzung der Therapie qualifiziert hatten, erhielten während der Visiten zur Nachbeobachtung eine Monotherapie mit Zolbetuximab. Alle randomisierten Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod weiterbehandelt.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das Originalprotokoll der Studie FAST (Version 1.0) ist auf den 16. Februar 2012 datiert; das genehmigte Originalprotokoll (Version 1.1 <i>revised</i>) ist datiert auf den 04. Mai 2012. Es gab sieben Änderungen der revidierten Fassung des Originalprotokolls:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amendment 1 vom 1. Juni 2012, wurde herausgegeben, bevor der erste Patient in die Studie aufgenommen wurde. Mit der Änderung wurde das Einschlusskriterium in Bezug auf die CLDN18.2 Expression in Tumorzellen überarbeitet. • Amendment 2 vom 12. Juni 2013, wurde herausgegeben, nachdem etwa jeweils 60 Patienten in Arm A und Arm B der Studie eingeschlossen worden waren. Die Aufnahme von Arm C wurde in diesem Amendment festgelegt. • Amendment 3 vom 26. Mai 2014, wurde herausgegeben, nachdem 248 Patienten in die Studie aufgenommen worden waren. In diesem Amendment wurden die Analyseparameter präzisiert.

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> • Amendment 4 vom 04. November 2014, wurde herausgegeben, nachdem 252 Patienten in die Studie aufgenommen worden waren. Mit diesem Amendment wurde die Zwischenanalyse hinzugefügt. • Mit Amendment 5 vom 28. Juli 2015, wurde für Patienten, die Zolbetuximab über einen Zeitraum von mehr als zwölf Monaten erhalten hatten, eine einzelne zusätzliche Blutentnahme hinzugefügt, um eine Bewertung der adaptiven Immunität zu ermöglichen. • Mit Amendment 6 vom 26. Januar 2016, wurde der Zeitplan für die Untersuchungen kondensiert, um den <i>Long-Term Follow-up</i> der Patienten zu erleichtern, einschließlich einer Verlängerung der Intervalle für die Bildgebung von sechs auf zwölf Wochen und der Vereinfachung der <i>Follow-up</i> Verfahren. • Mit Amendment 7 vom 11. September 2017, wurde der Sponsor der Studie von „Ganymed Pharmaceuticals, Ag“ auf „Astellas Pharma Global Development, Inc.“ geändert.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Alle Patienten in den Behandlungsarmen A, B und C mussten alle der folgenden Kriterien erfüllen, um in die Studie aufgenommen zu werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Der Patient hatte ein histologisch bestätigtes Adenokarzinom des Magens, der Speiseröhre oder des GEJ. 2. Der Patient hatte eine inoperable lokal fortgeschrittene Erkrankung oder Resektionen mit makroskopischer Resterkrankung (R2-Resektion) am Resektionsrand oder eine rezidivierende oder metastasierte Erkrankung. Nach Behandlungszyklus 2 und Behandlungszyklus 4 gemäß Studienprotokoll wurden die Patienten gemäß institutioneller Leitlinien erneut auf ihre Resektabilität untersucht. 3. Die Expression von CLDN18.2 wurde durch einen immunhistochemischen Test in einer in Paraffin eingebetteten Tumorgewebeprobe bestätigt. Jeder Tumor wies eine Färbeintensität von 2+ oder 3+ (die Summe war ausschlaggebend) in mindestens 40 % der Tumorzellen auf. 4. Messbare und / oder nicht messbare Erkrankung gemäß RECIST v1.1. 5. Alter \geq 18 Jahre. 6. Schriftliche Einverständniserklärung 7. ECOG-PS 0 bis 1. 8. Lebenserwartung > drei Monate.

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>9. Patienten mit negativem humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2)/neu sowie Patienten mit positivem HER2/neu-Status, die nach Einschätzung durch den Prüfarzt nicht für eine Trastuzumab-Therapie in Frage kommen.</p> <p>10. Adäquate Herzfunktion. Die formale Messung der Linksherz-Ejektionsfraktion betrug $\geq 55\%$.</p> <p>11. Adäquate Leberfunktion; Bilirubin $< 1,5$ x des oberen Wertes des Normbereichs (<i>Upper Limit of Normal</i>, ULN), Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) $< 2,5$ x ULN (5 x ULN, wenn Lebermetastasen vorlagen).</p> <p>12. Adäquate Nierenfunktion; Kreatinin $< 1,5$ x ULN, berechnete oder gemessene glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ≥ 51 mL/Minute. Betrug die berechnete GFR < 51 ml/Minute, war eine gemessene GFR auf der Grundlage eines 24-Stunden-Sammel-Urins erforderlich. Die gemessene GFR auf Grundlage des 24-Stunden-Sammel-Urins sollte immer Vorrang vor der berechneten GFR haben.</p> <p>13. Adäquate hämatologische Funktion; absolute Neutrophilenzahl $\geq 1,5 \times 10^9/L$; Anzahl der weißen Blutkörperchen $\geq 3,5 \times 10^9/L$; Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/L$; Hämoglobin ≥ 9 g/dL (auch nach einer Transfusion).</p> <p>14. Frauen im gebärfähigen Alter (letzte Menstruation < 2 Jahre vor Aufnahme in die Studie): mussten beim <i>Screening</i> einen negativen Blutserum-Schwangerschaftstest (β-Human-Chorion-Gonadotropin [β-HCG]) vorweisen und während der Behandlungsphase und vier Monate nach der letzten Infusion des Studienmedikaments eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden.</p> <p>15. Männliche Patienten, deren Sexualpartnerinnen Frauen im gebärfähigen Alter waren, mussten während der Behandlungsphase und bis sechs Monate nach der letzten Infusion des Studienmedikaments Kondome verwenden.</p> <p>16. Die Partnerinnen der Patienten waren verpflichtet, Verhütungsmethoden anzuwenden.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Studie ausgeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> Frühere schwere allergische Reaktion oder Unverträglichkeit gegenüber einem monoklonalen Antikörper, einschließlich humanisierter oder chimärer Antikörper. Schwere allergische Reaktionen oder Unverträglichkeiten gegenüber den in dieser Studie

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>verwendeten Chemotherapeutika oder einem Hilfsstoff in den jeweiligen Formulierungen.</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Vorherige Chemotherapie bei fortgeschrittener Erkrankung. 4. Vorherige perioperative Chemotherapie mit kurativer Absicht innerhalb von sechs Monaten vor Beginn der Studienbehandlung. Betrug das Intervall mehr als sechs Monate (gerechnet ab dem Datum der Beendigung der perioperativen Chemotherapie), konnten die Patienten in die Studie eingeschlossen werden. 5. Radiotherapie innerhalb von vier Wochen zu Beginn der Studienbehandlung (Tag 1 Zyklus 1; ein 2-wöchiges Intervall war zulässig, wenn eine palliative Radiotherapie peripher auf der Seite der Knochenmetastasen durchgeführt wurde und der Patient sich von der akuten Toxizität erholt hatte). 6. Andere Prüfpräparate oder Produkte, die gleichzeitig oder innerhalb von vier Wochen vor Studienbeginn angewendet wurden (Tag 1, Zyklus 1). 7. Bekannte Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus oder bekannte symptomatische Hepatitis (A, B und / oder C). 8. Klinische Symptome aufgrund Metastasen des ZNS. 9. Klinisch signifikante (d. h. aktive) kardiovaskuläre Erkrankung. Myokardinfarkt in der Vorgeschichte oder Krankenhausaufenthalt wegen kongestiver Herzinsuffizienz innerhalb von zwölf Monaten vor Einschluss in die Studie. 10. Andere klinisch bedeutsame Erkrankungen oder Komorbiditäten, die die sichere Durchführung der Behandlung im Rahmen der Studie beeinträchtigen könnten, einschließlich, aber nicht beschränkt auf eine der folgenden Erkrankungen: andauernde oder aktive Infektion, die die Gabe parenteraler Antibiotika erfordert, unkontrollierter Bluthochdruck, bestehende Herzrhythmusstörungen mit schwerwiegenden hämodynamischen Folgen oder instabile Angina pectoris. 11. Psychiatrische Erkrankungen oder soziale Situationen, die die Teilnahme an der Studie verhindern. 12. Schwangerschaft oder Stillzeit. 13. Auftreten einer Magenblutung innerhalb der letzten zwei Wochen oder ein symptomatisches Magengeschwür. 14. Eine gleichzeitige systemische immunsuppressive Therapie, insbesondere systemische Kortikosteroide, sollte zwei Wochen vor der Therapie (Tag 1, Zyklus 1) abgesetzt werden.

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Inhalative und topisch angewendete Steroide bildeten die Ausnahme und waren erlaubt. Systemische Steroide sollten vermieden werden, solange der Patient mit der Studienmedikation behandelt wurde. Eine Ausnahme galt für den Fall von unkontrollierbarer Übelkeit und/oder Erbrechen.</p> <ol style="list-style-type: none"> 15. Vorherige Behandlungen mit kumulativen Höchstdosen von Epirubicin > 500 mg/m² und/oder anderen Anthrazyklinen und Anthracendionen. 16. Behandlung mit Sorivudin oder Analoga. 17. Bekannte periphere Neuropathie > Grad 1 (das Fehlen von tiefen Sehnenreflexen als einzige neurologische Anomalie führte nicht zum Ausschluss des Patienten). 18. Malabsorptionssyndrom oder Unfähigkeit, orale Medikamente einzunehmen (die Verabreichung von Capecitabin über eine nasogastrische oder jejunostomische Ernährungssonde war zulässig). 19. Bekannter Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-Mangel. 20. In der Anamnese bekannte interstitielle Lungenerkrankung (z. B. Pneumonitis oder Lungenfibrose) oder Anzeichen einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Computertomographie (CT) des Brustkorbs zu Studienbeginn, wenn diese klinisch relevant. 21. Die Patienten sollten keine Anzeichen von Dyspnoe in Ruhe haben. 22. Frühere oder aktuelle aktive Autoimmunerkrankung, die eine Behandlung mit Immunsuppression erfordert. Dazu gehörten entzündliche Darmerkrankungen, systemische Vaskulitis, Sklerodermie, Psoriasis, hämolytische Anämie, immunvermittelte Thrombozytopenie, rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematodes, Sjögren-Syndrom, Sarkoidose oder andere rheumatologische Erkrankungen. Patienten mit Asthma und chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, die keine täglichen systemischen Kortikosteroide erforderten, konnten eingeschlossen werden. 23. Das Sinusoidale Obstruktionssyndrom, früher bekannt als veno-okklusive Erkrankung, sollte, falls vorhanden, stabil sein oder sich verbessern. <p>Hinweis: Das Ausschlusskriterium "Patienten mit Acetylsalicylsäure-empfindlichem Asthma in der Vorgeschichte" wurde in Amendment 2 absichtlich aus dem Protokoll gestrichen. Durch einen Tippfehler wurde dieses Ausschlusskriterium jedoch nur aus der Protokollsynopse gestrichen und in Version 3.0 sowie in allen nachfolgenden</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Protokollversionen im Hauptteil des Protokolls belassen. Dieser Fehler wirkte sich nicht auf die Durchführung der Studie aus; seit Beginn der Version 3.0 des Protokolls wurde die Studie ohne dieses Ausschlusskriterium durchgeführt.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Diese multizentrische Studie wurde an 46 Studienzentren durchgeführt: 17 Zentren in Russland, zwölf Zentren in der Ukraine, acht Zentren in Deutschland, fünf Zentren in Bulgarien und jeweils zwei Zentren in der Tschechischen Republik und Lettland.</p> <p>An drei weiteren Standorten (zwei in Deutschland und einer in Russland) wurden Patienten gescreent, aber nicht in die Studie eingeschlossen.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>In der Studie FAST gab es zwei Behandlungsphasen: die EOX-Behandlungsphase und die Post-EOX Behandlungsphase.</p> <p>Art und Dauer der Behandlung</p> <p>In der EOX-Behandlungsphase erhielten die Patienten die Behandlung mit der Studienmedikation für bis zu acht Zyklen (drei Wochen pro Zyklus) wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm A: alleinige EOX-Chemotherapie (Dosierung siehe unten „EOX-Chemotherapie“) • Arm B: EOX in Kombination mit Zolbetuximab, verabreicht als Initialdosis von 800 mg/m² intravenös am Tag 1 des ersten Zyklus, gefolgt von 600 mg/m² intravenös am Tag 1 jedes weiteren Zyklus. Zolbetuximab wurde vor der EOX-Chemotherapie verabreicht. • Arm C: EOX-Chemotherapie in Kombination mit Zolbetuximab 1.000 mg/m² intravenös an Tag 1 eines jeden Zyklus. Zolbetuximab wurde vor der EOX-Chemotherapie verabreicht. <p>In der Post-EOX Behandlungsphase durften die Patienten in Arm B und Arm C die Behandlung mit Zolbetuximab als Monotherapie (600 mg/m² oder 1.000 mg/m² alle drei Wochen) fortsetzen, verabreicht als zweistündige intravenöse Infusion, bis zur Krankheitsprogression, dem Rückzug der Einwilligung durch den Patienten oder bis eine inakzeptable Toxizität auftrat.</p> <p>Die Dosierung wurde sowohl für Zolbetuximab als auch für EOX auf Grundlage der Körperoberfläche (KOF) des Patienten festgelegt. Die KOF wurde anhand der folgenden Formel bestimmt:</p> $\text{KOF (m}^2\text{)} = (\text{Gewicht in kg})^{0,425} \times (\text{Größe in cm})^{0,725} \times 0,007184 \text{ (gerundet auf die erste Dezimalstelle).}$ <p>Die Studienteilnehmer erhielten die jeweilige Behandlung wie folgt:</p>

		<p><u>Zolbetuximab</u></p> <p>Zolbetuximab wurde als intravenöse Infusion über zwei bis drei Stunden verabreicht. Eine Verlängerung der Infusionszeit oder eine kurze Unterbrechung der Infusion war zulässig, solange die Verabreichung der Zolbetuximab-Infusion die Haltbarkeit der Infusionslösung nicht überschritt.</p> <p><u>EOX-Kombinationschemotherapie</u> (Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin)</p> <p>Epirubicin wurde in einer Dosis von 50 mg/m² als 15-minütige intravenöse Infusion am Tag 1 eines jeden Zyklus verabreicht. Oxaliplatin wurde in einer Dosis von 130 mg/m² als zweistündige intravenöse Infusion am Tag 1 eines jeden Zyklus verabreicht. Die Dosis für Capecitabin betrug 1.250 mg/m² pro Tag. Capecitabin-Tabletten wurden einmal täglich in einer Dosis von 625 mg/m² oral am Abend des Tages 1 eines jeden Zyklus und zweimal täglich in einer Dosis von 625 mg/m² oral an den Tagen 2 - 21 eines jeden Zyklus verabreicht; die morgendliche Dosis Capecitabin an Tag 1 eines jeden Zyklus entfiel, da zu diesem Zeitpunkt Zolbetuximab, Epirubicin und Oxaliplatin verabreicht wurden.</p> <p>Prä- und Begleitmedikation</p> <p><u>Antiemetika</u></p> <p>Alle Bestandteile der EOX-Chemotherapie können Übelkeit und Erbrechen verursachen. Darüber hinaus wurden Übelkeit und Erbrechen in klinischen Studien mit Zolbetuximab häufig beobachtet. In diesen Studien waren Übelkeit und Erbrechen meist von leichter oder mittlerer Intensität.</p> <p>Die Patienten erhielten vor Beginn der Studienbehandlung daher eine antiemetische Prophylaxe. Mindestens eine Kombination der folgenden Wirkstoffe wurde empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein Neurokinin-1-Rezeptorblocker (z. B. Aprepitant) • In Kombination mit einem 5-Hydroxytryptamin-Rezeptorblocker (z. B. Ondansetron) • In Kombination mit einem Spasmolytikum wie Butylscopolamin oder Trospiumchlorid • In Kombination mit einem Protonenpumpeninhibitoren <p>Die antiemetische Behandlung sollten in den ersten drei Tagen jedes Zyklus verabreicht werden. Spasmolytika waren als Bestandteil der antiemetischen Prophylaxe für Patienten in Arm A nicht erforderlich, sofern nicht klinisch indiziert.</p> <p>Zur symptomatischen Behandlung konnten die oben genannten Wirkstoffe, zusätzliche Antiemetika (vorzugsweise ohne magenmotilitätssteigernde Eigenschaften) oder Anticholinergika wie Atropin verwendet werden. Die Infusionsgeschwindigkeit von</p>
--	--	--

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Zolbetuximab konnte reduziert werden oder die Infusion pausiert werden.</p> <p>Da es sich bei Zolbetuximab um einen Antikörper handelt, der vorwiegend auf einem immunologischen Wirkmechanismen beruht, kann die Wirksamkeit von Zolbetuximab durch immunsuppressive Substanzen beeinträchtigt werden. Aus diesem Grund sollten Kortikosteroide sowohl bei der antiemetischen Prophylaxe als auch der symptomatischen Behandlung vermieden werden.</p> <p><u>Schutz der Magenschleimhaut</u></p> <p>Jede Maßnahme zum Schutz der Schleimhäute kann die gastrale Symptomatik reduzieren. Protonenpumpeninhibitoren sollten bis zum 3. Tag eines jeden Zyklus verabreicht werden. Paracetamol war erlaubt, während nichtsteroidale Antirheumatika (<i>Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs</i>, NSAIDs) nach Möglichkeit vermieden werden sollten. Zu den Ausnahmen gehörten NSAIDs zur Schmerzbehandlung, die eingesetzt wurden, um eine Opioidbehandlung zu vermeiden. In solchen Fällen wurde die Verwendung von NSAIDs mit geringerem gastralen Nebenwirkungspotenzial bevorzugt, und ein wirksamer Magenschutz mit Protonenpumpeninhibitoren und/oder Misoprostol war gerechtfertigt. Insbesondere die Hämoglobinwerte wurden beobachtet, um verdeckte Blutungen zu erkennen.</p> <p><u>Verbotene Begleitmedikation</u></p> <p>Die Einnahme der folgenden Medikamente war nicht gestattet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sorivudin oder Analoga • Andere nicht zugelassene Prüfpräparate oder Krebsbehandlungen bis zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation, mit Ausnahme von Krebsbehandlungen für eine andere bösartige Erkrankung als ein fortgeschrittenes Adenokarzinom des Magens, der Speiseröhre oder des GEJ. Eine Krebsbehandlung wegen eines zweiten malignen Tumors war während der Behandlung mit der Studienmedikation nach Rücksprache zwischen Prüfarzt und dem medizinischen Monitor des Sponsors zulässig. • Verwendung von Cimetidin bei Patienten, die Epirubicin erhalten hatten. <p>Dosismodifikationen und Dosisverzögerung für EOX</p> <p>Eine Dosisverzögerung für maximal sieben Tage war zulässig.</p> <p>Falls EOX aufgrund von Toxizität nicht am geplanten Tag oder innerhalb von sieben Tagen nach dem ursprünglich geplanten Tag (Tag 1 eines jeden Zyklus) verabreicht</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>werden konnte, konnte die Behandlung um maximal 21 Tage verschoben werden, d. h., ein Zyklus wurde ausgelassen). Klang die Toxizität zwischen Tag 8. und Tag 21 ab, konnte die EOX-Behandlung an einem beliebigen Tag innerhalb dieses Zeitraums wieder aufgenommen werden. Der nächste Behandlungszyklus begann drei Wochen nach dieser EOX-Gabe. Für Patienten, die in Arm B oder Arm C randomisiert wurden und EOX in Kombination mit Zolbetuximab erhielten, siehe Abschnitt „Dosismodifikationen für Zolbetuximab“.</p> <p>Wurde die Verabreichung von Capecitabin aus irgendeinem Grund abgebrochen, wurde die Einnahme der Dosis ausgelassen und nicht verschoben. Die Capecitabin-Behandlung sollte am 21. Tag eines jeden Zyklus beendet werden und nicht fortgesetzt werden, bis alle Tabletten eingenommen waren. Diese Regel für die Capecitabin-Dosierung galt bei einer Verzögerung des folgenden EOX-Zyklus.</p> <p>Capecitabin durfte durch eine Infusion mit 5-Fluorouracil (5-FU) ersetzt werden, wenn Capecitabin aus irgendeinem Grund abgesetzt werden musste und davon auszugehen war, dass eine Substitution den Grund für das Absetzen beheben konnte. Im Falle einer solchen Substitution wurde empfohlen, 5-FU täglich über 21 Tage (beginnend am ersten Tag nach Epirubicin und Oxaliplatin) in einer Dosis von 200 mg/m² eines jeden Zyklus der EOX-Behandlungsphase über einen zentralen Venenzugang in Kombination mit einer empirischen Dosis von Warfarin (1 mg/Tag) zur Thromboseprophylaxe zu verabreichen.</p> <p>Informationen über Dosisreduktionen der EOX-Behandlung in Abhängigkeit von Art und Schwere auftretender Toxizitäten sind dem Interim CSR zu entnehmen.</p> <p>Dosismodifikationen und Dosisverzögerung für Zolbetuximab</p> <p>Eine Dosisreduktion für Zolbetuximab war in keinem Fall zulässig.</p> <p>Wurde die Behandlung mit EOX + Zolbetuximab aufgrund von Toxizitäten verschoben und nicht innerhalb von maximal sieben Tagen nach dem ursprünglich geplanten Tag (Tag 1 von Zyklus x) wieder aufgenommen, konnte Zolbetuximab ohne EOX verabreicht werden. Die Entscheidung lag im Ermessen des Prüfarztes und konnte nur dann getroffen werden, wenn die Toxizität nicht auf Zolbetuximab zurückzuführen war. Der folgende Behandlungszyklus (einschließlich EOX und Zolbetuximab) sollte drei Wochen später, gerechnet ab der alleinigen Gabe von Zolbetuximab, durchgeführt werden. Wurde entschieden, nicht mit Zolbetuximab alleine zu behandeln, wurde die Verabreichung um maximal zwei</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>weitere Wochen verschoben und dann EOX + Zolbetuximab verabreicht (d. h. ein 21-tägiger Zyklus wurde ausgelassen). Klang die Toxizität zwischen Tag 8 und Tag 21 ab, konnte EOX + Zolbetuximab an einem beliebigen Tag innerhalb dieses Zeitraums wieder begonnen werden. Der nächste Behandlungszyklus (EOX + Zolbetuximab) begann drei Wochen nach dieser EOX + Zolbetuximab -Gabe.</p> <p>Wurden durch die Gabe von Zolbetuximab Übelkeit, Erbrechen oder eine Überempfindlichkeit ausgelöst, konnte die Infusionsrate von Zolbetuximab reduziert oder die Infusion unterbrochen werden, je nachdem, was angemessen war.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Primäre Endpunkte</p> <p>Die Hauptziele der Studie waren wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Bewertung der Wirksamkeit von Zolbetuximab in Kombination mit EOX, gemessen anhand des PFS. Das PFS war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Beobachtung einer Krankheitsprogression oder dem Tod aus jeglichem Grund. • Die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Zolbetuximab in Kombination mit EOX. Die Sicherheitsendpunkte umfassten die Bewertung von UE, klinischer Laborparameter (Hämatologie, klinische Chemie), Vitalparameter, EKG sowie Messungen LVEF, ECOG-PS und körperliche Untersuchungen. <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglichem Grund oder bis zum letzten Kontakt, falls der Patient am Leben war. • Überlebensstatus nach zwölf Monaten. • TTP, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Beobachtung einer bestätigten Krankheitsprogression. • ORR, definiert als der Anteil der Patienten mit einem vollständigen Ansprechen oder einem partiellen Ansprechen gemäß RECIST v1.1 • DCR, definiert als Anteil der Patienten mit CR, PR oder stabiler Erkrankung gemäß RECIST v1.1 • DOR, definiert als der Zeitraum vom Datum des ersten Ansprechens (CR / PR), bis zum ersten Datum, an dem entweder ein Krankheitsrückfall, PD oder der Tod auftraten. <p>Explorative Studienziele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Korrelation der CLDN18.2 Expression und anderer Biomarker (z. B. ADCC, genetische Polymorphismen der Immunantwort, Phänotypen von Immunzellen im peripheren Blut) mit der klinischen Wirksamkeit.

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> • Pharmakokinetisches und immunogenes Profil von Zolbetuximab. • Ergebnisse der patientenberichteten Fragebögen zur Lebensqualität (QLQ-C30 und QLQ-STO22 (nur Russland, Ukraine und Deutschland; Fragebogen speziell für Magenkrebs). • Serumtumormarker (CEA, CA19.9, CA125, CA15.3 und VEGF) • <i>Clinical Benefit Score</i> (detailliert weiter unten im text) <p>Primäre und sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</p> <p><u>PFS, OS, Überlebensstatus nach zwölf Monaten, TTP, ORR, DCR und DOR</u></p> <p>Bildgebende Verfahren wurde bei Studienbeginn, anschließend alle sechs Wochen während der EOX-Behandlungsphase (an Tag 1 der Wochen 7, 13, 19, 25 und 31) und danach alle zwölf Wochen bis zur Krankheitsprogression durchgeführt.</p> <p>Das Tumoransprechen (Progressionsstatus) wurde nach RECIST v1.1 bewertet. Um die Vergleichbarkeit der Tumorbeurteilungen zu gewährleisten, wurde für alle nachfolgenden Untersuchungen die Methode verwendet, die beim Screening eingesetzt wurde. Ein CT mit Kontrastmittel oder eine Magnetresonanztomographie (MRT) waren zulässige Verfahren; die CT mit Kontrastmittel wurde bevorzugt. Die Tumorknoten wurden wie folgt als „messbar“ oder „nicht messbar“ kategorisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Messbar: Läsionen, die in mindestens einer Dimension (längster zu erfassender Durchmesser) genau gemessen werden konnten, mit einer Mindestgröße von: <ul style="list-style-type: none"> ○ 10 mm durch CT (Schichtdicke der CT-Aufnahme \leq 5 mm) ○ \geq 15 mm in der kurzen Achse (bei Beurteilung durch CT-Scan) für maligne Lymphknoten • Nicht messbar: alle anderen Läsionen, einschließlich kleiner Läsionen (längster Durchmesser $<$ 10 mm mit konventionellen Techniken oder pathologische Lymphknoten \geq 10 mm bis $<$ 15 mm) sowie tatsächlich nicht messbare Läsionen. <p>Der Primärtumor in der Speiseröhre oder in der Magenwand war als nicht messbar zu betrachten. Zu den tatsächlich nicht messbaren Läsionen gehörten: leptomeningeale Erkrankungen, Aszites, Pleura-/Perikarderguss, entzündliche Brustkrankungen, Lymphangitis cutis/pulmonis und abdominale Massen, die durch eine körperliche Untersuchung festgestellt wurden und mit</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>reproduzierbaren bildgebenden Verfahren nicht messbar waren.</p> <p>Alle messbaren Läsionen bis zu einer Höchstzahl von zwei Läsionen pro Organ und insgesamt fünf Läsionen, die für alle betroffenen Organe repräsentativ waren, wurden als Zielläsionen identifiziert. Jede Zielläsion wurde beim <i>Screening</i> erfasst und gemessen. Die Auswahl der Zielläsionen erfolgte auf der Grundlage ihrer Größe (die Läsionen mit dem größten Durchmesser) und ihrer Eignung für genaue wiederholte Messungen mit der gleichen Messmethode. Alle anderen Läsionen konnten als Nicht-Ziel-Läsionen identifiziert werden und mussten beim <i>Screening</i> erfasst werden. Messungen dieser Läsionen waren nicht vorgesehen, aber das Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein und der eindeutige Progressionsstatus jeder Läsion nach jedem zweiten Zyklus sollten dokumentiert werden.</p> <p>Zur Beurteilung des Ansprechens wurde die Gesamttumorlast beim <i>Screening</i> als Summe der längsten Durchmesser aller Zielläsionen zu vorgegebenen Zeitpunkten berechnet. Die Tumormessung oder das vollständige Verschwinden aller Zielläsionen, die Veränderung von Nichtzielläsionen und das Auftreten neuer Läsionen wurden dokumentiert. Aus diesen Messungen wurde das Ansprechen für jeden Patienten wie folgt abgeleitet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CR: Verschwinden aller Zielläsionen; alle pathologischen Lymphknoten mussten eine Reduktion der kurzen Achse auf < 10 mm aufweisen; Verschwinden aller Nicht-Zielläsionen und Normalisierung der Serum-Tumormarkerwerte; kein gleichzeitiges Auftreten neuer Läsionen. • PR: eine mindestens 30 %ige Abnahme der Summe der längsten Durchmesser der Zielläsion, wobei der längste Durchmesser der Summe bei <i>Screening</i> als Referenz herangezogen wurde. Gleichzeitig durfte keine Läsion an Größe zunehmen und es durften keine neuen Läsionen auftreten. • Stabile Erkrankung: Weder ausreichende große Abnahme, für eine PR oder CR, noch eine ausreichend große Zunahme für eine PD, wobei die kleinste Summe des längsten Durchmessers seit Beginn der Studienbehandlung als Referenz herangezogen wurde; die Messungen mussten mindestens einmal nach Studienbeginn in einem Mindestabstand von sechs Wochen die Kriterien für eine stabile Erkrankung erfüllt haben. • PD: Mindestens 20%ige Zunahme der Summe der längsten Durchmesser der Zielläsionen, wobei die

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>kleinste Summe der Durchmesser in der Studie als Referenz herangezogen wurde; eine absolute Zunahme von mindestens 5 mm; eindeutiges Fortschreiten bestehender Nicht-Zielläsionen; Auftreten von einer oder mehreren neuen Läsionen.</p> <p>Wurde ein Ansprechen oder eine Progression aufgrund radiologischer Befunde diagnostiziert, sollte das Ergebnis zu einem darauffolgenden Zeitpunkt im Abstand von mindestens vier Wochen bestätigt werden, sofern die klinische Situation des Patienten dies zuließ. Wurde ein Fortschreiten nur aufgrund der radiologischen Befunde in den ersten Behandlungszyklen vermutet, war zu beachten, dass Zolbetuximab eine Immuntherapie ist, von der erwartet wird, dass sie den Einstrom von Lymphozyten in den Tumor vermittelt und somit eine vorübergehende Schwellung verursachen kann.</p> <p>Explorative Endpunkte</p> <p><u>Patientenberichtete Lebensqualität</u></p> <p>Der QLQ-C30 der <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i> (EORTC) ist ein Fragebogen, der zur Bewertung der Lebensqualität von Krebspatienten entwickelt wurde. Der Fragebogen wurde durch ein krankheitsspezifisches Modul, den QLQ-STO22 (nur Russland, Ukraine und Deutschland), ergänzt. Der Patient sollte die Fragen zu Beginn der Visite innerhalb von zwei bis drei Minuten beantworten, wobei die Ergebnisse in der Woche vor der Behandlung (Tag 1 des ersten Zyklus), in Woche 13 vor der Behandlung (Tag 1 des fünften Zyklus), bei der Visite zum Ende der Behandlung in der EOX-Phase und danach in zwölfwöchigen Abständen bis zur Krankheitsprogression erfasst wurden.</p> <p>Darüber hinaus erhielt jeder Patient für jeden 21-Tage-Zyklus ein Tagebuch, das der Patient für jeden Zyklus mit Informationen über das Auftreten von Nebenwirkungen und die Einnahme von Capecitabin ausfüllen sollte. Bei Visiten in der Klinik wurden die Informationen aus den Tagebüchern in den CRF übertragen.</p> <p><u>Serum-Tumormarker</u></p> <p>Ein Teil der Tumoren sondert aberrante Proteine in das Serum ab. Der Serumspiegel dieser Marker kann als direktes Korrelat der Tumorlast und somit als Surrogat für die Bewertung der Wirksamkeit verwendet werden. Ein Panel solcher Marker, das CEA, CA19.9, CA125, CA15.3, M2-PK, CA72-4, CA24-2, CA50, C9, Alpha-Fetoprotein (AFP), Gewebespezifischer Plasminogenaktivator (<i>Tissue(-type) plasminogen activator</i>, TPA), C-reaktives Protein (CRP) und VEGF umfasste, wurde bei allen Patienten der</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Studie untersucht. Die Blutproben für diese Analyse wurden zu Studienbeginn und vor der Verabreichung der Studienbehandlung in Woche 7 (Tag 1 des 3. Zyklus), Woche 13 (Tag 1 des 5. Zyklus), Woche 19 (Tag 1 des 7. Zyklus) und am Ende der EOX-Phase entnommen. Die Proben wurden durch das Zentrallabor analysiert.</p> <p><u>Clinical Benefit Score</u></p> <p>Die folgenden Kriterien wurden für den zusammengesetzten <i>Clinical Benefit Score</i> herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ECOG-PS, definiert als eine Verschlechterung des ECOG-PS um ≥ 1 im Vergleich zum Ausgangswert. Eine Verschlechterung galt als endgültig, wenn während der Studie und vor einer weiteren Krebstherapie keine weitere Verbesserung über den definierten Schwellenwert hinaus beobachtet wurde. • Zeit bis zur endgültigen Gewichtsabnahme, definiert als Gewichtsabnahme von $\geq 5\%$ im Vergleich zum Ausgangswert • Zeit bis zur endgültigen Verschlechterung oder Verbesserung des Appetits. Der Appetit wurde anhand der Osoba-Bewertungsskala beurteilt ("Während der letzten Woche war mein Appetit: [1] sehr schlecht, [2] schlecht, [3] mittelmäßig, [4] gut oder [5] ausgezeichnet"). Eine endgültige Verschlechterung wurde definiert als eine Abnahme des Appetits um ≥ 1 Grad im Vergleich zum Ausgangswert. Patienten mit Appetit der Stufe 1 bei Studienbeginn wurden von der Analyse ausgeschlossen. • Das schmerzfreie Überleben, definiert als das Intervall von der Randomisierung bis zum Auftreten von Tumorschmerzen Grade ≥ 1, wurde bei Patienten mit einem Ausgangswert von NCIC-CTC-Grad 0 bewertet. Die Schmerzen wurden anhand der NCIC-CTC-Skala wie folgt bewertet: Grad 0 = keine Schmerzen; Grad 1 = Schmerzen, aber keine Behandlung erforderlich; Grad 2 = kontrollierte Schmerzen ohne Opioide; Grad 3 = kontrollierte Schmerzen mit Opioiden; Grad 4 = unkontrollierte Schmerzen. • Die Zeit bis zur ersten Opioideinnahme bedingt durch Tumorschmerzen war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zu dem Datum, an dem zum ersten Mal eine Opioideinnahme im selben Zyklus mit Tumorschmerzen Grade ≥ 3 gemeldet wurde. Der Parameter wurde bei Patienten bewertet, die zu Beginn der Studie Tumorschmerzen NCIC-CTC-Grad < 3 hatten.

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Der zusammengesetzte <i>Clinical Benefit Score</i> wurde am Tag 1 der Zyklen 1, 3, 5 und 7 und zur Visite am Ende der EOX-Phase ermittelt. Der ECOG-PS wurde zu Beginn und am Tag 1 jedes Zyklus während der EOX-Phase, am Ende der EOX-Phase und danach in neun-wöchigen Abständen bis zum Ende der Behandlung ermittelt.</p> <p><u>Sicherheitsendpunkte</u></p> <p>Die Sicherheit wurde anhand der Überwachung von UE, klinischer Laborparameter, Vitalwerten, EKG- und LVEF-Messungen sowie anhand bei einer körperlichen Untersuchung festgestellten Veränderungen bewertet. Die Sicherheitsendpunkte wurden zu bestimmten Zeitpunkten gemäß dem Zeitplan der Untersuchungen erhoben, siehe Protokoll V8: zu <i>Baseline</i>, Zyklus 1-8 der EOX-Phase, Woche 25, dann alle drei (Arm B und C) bzw. zwölf Wochen (Arm A) bis zur Krankheitsprogression.</p> <p><u>UE</u></p> <p>Ein UE war definiert als jede unbeabsichtigte oder unerwünschte, schädliche oder pathologische Veränderung im Vergleich zum vorherigen Zustand, die bei einem Patienten während einer klinischen Studie oder in der Nachbeobachtungszeit auftrat, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit der Studienmedikation bestand. Jegliche UE, die vom Patienten spontan berichtet oder vom Prüfarzt beobachtet wurden, wurden dokumentiert. Zu den UE gehörten die folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verdacht auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen • Reaktionen aufgrund von Überdosierung, Missbrauch, Entzug, Empfindlichkeit oder Toxizität von Medikamenten • Signifikante Veränderungen oder Anomalien im Vergleich zum Ausgangswert in Struktur (Anzeichen), Funktion (Symptom), klinischen Laborparametern oder physiologischen Tests. Dies schloss jede Verschlechterung eines bereits bestehenden Zustands ein, der zeitlich mit der Einnahme der Studienmedikation assoziiert waren • Weitere medizinische Ereignisse, unabhängig von ihrem Zusammenhang mit der Studienmedikation, wie z. B. Verletzungen, Operationen, Unfälle, Verlängerungen von Symptomen oder scheinbar nicht zusammenhängende Erkrankungen. <p>Der Zeitraum für die Erfassung von UE begann mit der Unterzeichnung der Einverständniserklärung (2. Teil) und endete 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation.</p> <p>Der Prüfarzt bestimmte den Schweregrad, die Intensität und die Kausalität eines UE. Die Bewertung der UE erfolgte</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>anhand der <i>National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (NCI-CTCAE) v4.03. Wurden im Laufe des Tages häufige Schwankungen des Schweregrades beobachtet, wurde der maximale Schweregrad des Ereignisses zu herangezogen. Wenn der Schweregrad über mehrere Tage hinweg Schwankungen unterworfen war, wurden die Schwankungen als separate Ereignisse erfasst.</p> <p>Der kausale Zusammenhang zwischen der Studienmedikation und einem UE wurde wie folgt klassifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein Zusammenhang (kein Verdacht im SUE/<i>Council for International Organizations of Medical Sciences</i> [CIOMS]-Formular): eine plausible Erklärung liegt vor, z. B. keine Verabreichung der Studienmedikation, vorgeplanter elektiver medizinischer Eingriff, unvereinbarer zeitlicher Zusammenhang. • Unwahrscheinlich (kein Verdacht im SUE/CIOMS-Formular): Obwohl das UE im zeitlichen Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation stand, wurde ein kausaler Zusammenhang als unwahrscheinlich angesehen, und andere Umstände (z. B. Begleiterkrankung, Reaktion auf Begleitmedikation, Verlauf oder Ausprägung der untersuchten Krankheit) boten eine plausible Erklärung. • Möglicherweise zusammenhängend (Verdacht auf SUE/CIOMS-Formular): Es bestand ein plausibler kausaler Zusammenhang zwischen der Studienmedikation und dem UE. Das UE könnte jedoch auch durch andere Umstände erklärt werden (z. B. Begleiterkrankung, Reaktion auf die Begleitmedikation, Verlauf oder Ausprägung der untersuchten Krankheit). Informationen zur De- und/oder Re-Challenge fehlten oder waren unklar. • Eindeutig zusammenhängend (Verdacht auf SAE/CIOMS-Formular): Es bestand ein eindeutiger kausaler Zusammenhang zwischen der Studienmedikation und dem UE. Das UE konnte nicht durch andere Umstände erklärt werden (z. B. Begleiterkrankung, Reaktion auf die Begleitmedikation, Verlauf oder Ausprägung der untersuchten Krankheit). Informationen zur De- und/oder Re-Challenge waren verfügbar. • Nicht bewertbar: Zu diesem Zeitpunkt lagen keine ausreichenden Informationen für eine Beurteilung vor (z. B. unzureichende Belege, widersprüchliche Daten oder mangelhafte Dokumentation). Ein Follow-up war erforderlich.

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Alle UE wurden so lange verfolgt, bis sie abklagen, bis eine stabile Situation erreicht war oder der Patient eine andere Krebstherapie oder Prüftherapie begann. Je nach Ereignis waren für die Nachbeobachtung zusätzliche Tests oder medizinische Verfahren erforderlich und/oder eine Überweisung an den Hausarzt oder einen Facharzt.</p> <p>Alle Patienten, die den 2. Teil der Einverständniserklärung unterschrieben hatten, wurden bis zum Abklingen aller UE oder, im Falle von UE, die bei der letzten Einnahme der Studienmedikation nicht abgeklungen waren, für mindestens drei Monate nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation oder bis zum Erhalt einer anderen Krebstherapie oder einer anderen Prüfmedikation nachbeobachtet.</p> <p><u>SUE</u></p> <p>Ein SUE war definiert als ein unerwünschtes medizinisches Ereignis, das bei einer beliebigen Dosis zu einem der folgenden Ergebnisse führte, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit der Studienmedikation berichtet wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod (umfasst jeden Todesfall). Gegebenenfalls wurde eine Autopsie angefordert, deren Ergebnisse dem Sponsor oder dem Beauftragten vorgelegt wurden. Von besonderem Interesse waren mögliche Hinweise auf Organtoxizität (z. B. Strahlenschäden) und der mögliche Zusammenhang der Toxizität mit der Studienmedikation. • Lebensbedrohliches Ereignis. Der Patient war durch das eingetretene Ereignis unmittelbar in Lebensgefahr (nicht eingeschlossen waren UE, deren Auftreten in einer schwereren Form zum Tod hätte führen können). • Stationärer Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts. Ein Krankenhausaufenthalt aus sozialen Gründen, wegen der Verabreichung von Studienmedikation oder wegen einer Tumorprogression galt nicht als SUE. • Dauerhafte oder erhebliche Behinderung/Invalidität. Eine Behinderung war definiert als eine erhebliche Beeinträchtigung der Fähigkeit einer Person, normale Aktivitäten des alltäglichen Lebens auszuführen. • Angeborene Anomalie oder Geburtsfehler.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Änderungen, die im SAP (Version 3.2 vom 17. April 2015) umgesetzt wurden, aber nicht im Studienprotokoll spezifiziert waren, sind im Interim Analysis CSR, Abschnitt 9.8.2 zusammengefasst. Während im Studienprotokoll die DOR als der Zeitpunkt definiert war, an dem die Kriterien

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>für CR, PR und stabile Erkrankung zum ersten Mal erfüllt wurden, bis zum ersten Datum, an dem eine rezidivierende oder progressive Erkrankung oder der Tod auftrat, wurde die DOR gemäß der Definition im SAP analysiert, die nur Patienten mit CR- oder PR analysierte.</p> <p>Eine überarbeitete Version des SAP (Version 3.3 vom 18. Februar 2016) enthielt in Abschnitt 7.7.1 eine klarstellende Formulierung, um zu präzisieren, dass das PFS die Grundlage für die primäre Analyse für den Vergleich zwischen Arm A und Arm B sein würde, während das OS ein wichtiger sekundärer Endpunkt wäre. Diese Klarstellung änderte nichts an den geplanten Analysen.</p> <p>Die Blutproben wurden nicht auf ADCC untersucht, da die entnommenen Proben nicht genügend Zellen enthielten, um die Analyse durchzuführen.</p> <p>Einige der Wirksamkeitsanalysen wurden auch an der ITT-Population durchgeführt, definiert als alle randomisierten Patienten, dies erfolgte als Reaktion auf eine Anfrage der Zulassungsbehörde. Analysen der Wirksamkeitsendpunkte mit Biomarkern als Kovariaten (d. h. Polymorphismen der Immunantwort und Phänotypen von Immunzellen im Blut) wurden nicht durchgeführt.</p> <p>Das PKAS wurde im SAP nicht explizit definiert; die Definition entspricht jedoch der gängigen Praxis. Die folgenden pharmakokinetischen Analysen wurden für den finalen CSR nicht durchgeführt: Kompartimentanalyse (stattdessen wurden nicht-kompartimentelle Analysemethoden verwendet), Dosis-Proportionalitäts-Analyse, Akkumulationsanalyse, Peak-to-Trough-Ratio und grafische oder Regressionsanalyse von pharmakokinetischen Parametern im Vergleich zu demografischen Variablen.</p> <p>Zytokine und Tumormarker wurden aus Zeitgründen im Rahmen eines separaten Biomarker-Berichts analysiert. Die Anti-Arzneimittel-Antikörper (<i>Anti-Drug-Antibodies</i>, ADAs) sollten ebenfalls im Biomarker-Bericht analysiert werden; da jedoch nur zwei Patienten nach der Behandlung de novo ADAs entwickelten, wurde kein eigenes Kapitel in den Bericht aufgenommen. Daten zu CLDN18-ARHGAP26/6-Fusionsproteinen konnten nicht rechtzeitig erwartet werden; daher wurde die retrospektive Analyse im FAST-Biomarker-SAP nicht erwähnt. Die Messungen wurden jedoch vorgelegt und die Analysen dieser Datensätze wurden daher in den Biomarker-Bericht aufgenommen.</p> <p>Für die Sicherheitsdaten war im SAP festgelegt, dass die Anzahl der Patienten, die jegliche UE entwickelten, mit dem exakten Test nach Fisher und der Bonferoni-Korrektur für multiples Testen verglichen werden sollte. Dieser Test</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>wurde nicht durchgeführt und es wurden nur deskriptive Statistiken verwendet.</p> <p>Als UE von besonderem Interesse (<i>Adverse Event of Special Interest</i>, AESI) wurden Überempfindlichkeitsreaktionen (definiert durch <i>Standardized MedDRA Queries</i> [SMQ]), infusionsbedingte Reaktionen (IRRs; basierend auf einem definierten Set aus <i>Preferred Terms</i> [PT]) sowie Übelkeit und Erbrechen zusammengefasst. Die in den SMQ für Überempfindlichkeitsreaktionen enthaltenen PT und die als potenzielle IRR identifizierten PT sind im Anhang des finalen CSR gelistet. Nur Anzeichen und Symptome, die während oder kurz nach der Medikamenteninfusion (bis zu 24 Stunden) auftraten, wurden als IRRs gezählt.</p> <p>Mit Amendment 4 vom 04. November 2014, wurde eine Interimsanalyse zur Wirksamkeit hinzugefügt. Die Ergebnisse der Interimsanalyse sind dem Interim-CSR zu entnehmen.</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Bei der Studie FAST handelt es sich um eine explorative Phase-II-Studie, und die Stichprobengröße wurde nicht auf Grundlage formaler statistischer Tests bestimmt. Bei mindestens 70 auswertbaren Patienten in jedem Behandlungsarm wurde jedoch erwartet, dass eine Hazard Ratio (HR) von 0,725 oder weniger für das PFS nachweisbar sein würde, basierend auf einem Behandlungsvergleich unter Verwendung des Log-Rank-Tests, einem einseitigen Signifikanzniveau von 10 % und einer statistischen <i>Power</i> von 70 %. Dies wurde für die Ziele dieser Studie als ausreichend erachtet.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>3 Interimsanalysen zur Sicherheit wurden durch das DSMB durchgeführt. Das DSMB überprüfte die Sicherheitsdaten aus jeder Interimsanalyse und gab Empfehlungen zur Fortsetzung der Studie oder zu notwendigen Änderungen des Studienprotokolls.</p> <p>Eine explorative Interimsanalyse zur Wirksamkeit und Sicherheit wurde auf der Grundlage eines Datenschnittes etwa sieben Monate nach Aufnahme des letzten Patienten in die Studie durchgeführt (erwartetes medianes PFS im Kontrollarm). Der letzte Patient wurde am 13. Juni 2014 randomisiert und der Datenschnitt der Interimsanalyse erfolgte am 15. Januar 2015. Für die Interimsanalyse wurden nur die Wirksamkeitseindpunkte PFS (basierend auf lokalen radiologischen Messwerten) und OS anhand der ITT-Population ausgewertet und zusammengefasst. Die folgenden Vergleiche wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm B vs. Arm A • Arm C vs. Arm A

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Die Ergebnisse der Interimsanalyse sind dem Interim-CSR zu entnehmen.</p> <p>Kriterien für den Studienabbruch</p> <p>Es stand den Patienten frei, jederzeit aus der Studie auszuschneiden, ohne dass ihnen dadurch ein Nachteil entstand. Der Prüfarzt hatte ebenfalls das Recht, einen Patienten aus der Studie auszuschließen, wenn eine zwischenzeitlich auftretende Erkrankung oder ein UE auftrat, im Falle einer Protokollverletzung durch den Patienten (einschließlich mangelnder Compliance) oder wenn ein Ausschluss aus der Studie nach ärztlichem Ermessen im besten Interesse des Patienten lag.</p> <p>Die Kriterien für den vorzeitigen Abbruch eines Patienten lauteten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Widerruf der Einverständniserklärung • Klinische Progression • Bestätigtes Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1 • Entwicklung eines Ausschlusskriteriums im Verlauf der Studie, wenn nach Ermessen des Prüfarztes die Sicherheit des Patienten betroffen war • Auftreten eines nach Ermessen des Prüfarztes nicht tolerierbaren (schwerwiegenden) UE • <i>Lost to Follow-up</i>: Nach mindestens drei dokumentierten Versuchen (z. B. durch einen Telefon-Verbindungsnachweis), den Patienten zu kontaktieren • Signifikanter Verstoß gegen das Studienprotokoll, z. B. <i>Noncompliance</i> • Zwischenzeitlich auftretende Erkrankung, die eine weitere Verabreichung der Studienmedikation für mehr als drei Wochen (1 Zyklus) unmöglich macht • Allgemeine oder spezifische Veränderungen des Zustands des Patienten, die nach Ermessen des Prüfarztes eine weitere Behandlung des Patienten unzumutbar machen <p>Die Patienten mussten die Studienbehandlung abbrechen, sobald eines der Kriterien zutraf.</p> <p>Patienten in allen Armen, die nicht mind. zwei Zyklen der EOX-Chemotherapie einschließlich einer zweiten (d. h. nach <i>Baseline</i> erfolgten) Tumorbeurteilung abgeschlossen hatten, wurden ersetzt (es sei denn, der Grund für den Abbruch war eine bestätigte Krankheitsprogression).</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung der Patienten erfolgte anhand eines interaktives <i>Voice-/Web-Response-System</i> 1:1 in Arm A und Arm B. Mit der Aufnahme von Arm C wurde die

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		Randomisierung angepasst, sodass eine größere Anzahl Patienten in Arm C aufgenommen wurde, um diesen an die Anzahl der Patienten in den Armen A und B anzupassen.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierung erfolgte nach einem stratifizierten Verfahren, um Verzerrungen zu minimieren. Die Patienten wurden nach den folgenden Kriterien stratifiziert: CLDN18.2-Positivität ($\geq 70\%$ der gefärbten Tumorzellen vs. $< 70\%$ der gefärbten Tumorzellen) und Messbarkeit der Erkrankung (messbar vs. nicht messbar) gemäß RECIST v1.1 zu <i>Baseline</i>. Ziel war es, eine vergleichbare Anzahl beider CLDN18.2-Positivitäts-Score-Subgruppen in jedem Arm zu haben.</p> <p>Die Patienten wurden über ein interaktives <i>Voice-/Web-Response-System</i> 1:1 in Arm A und Arm B randomisiert. Mit der Aufnahme von Arm C wurde die Randomisierung auf 1:1:7 umgestellt, um mehr Patienten in Arm C aufzunehmen und die Anzahl der Patienten in Arm A und Arm B zu erreichen. Sobald die Anzahl der Patienten in Arm C die Anzahl der Patienten in den Armen A und B erreicht hatte, wurde die Randomisierung auf 1:1:1 umgestellt, um die geplante Anzahl von Patienten (70 auswertbare Patienten pro Arm) zu erreichen.</p>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	siehe Punkt 8a
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Siehe Punkte 8a und 8b
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet,	Bei der Studie handelte es sich um eine offene Studie, weder die Patienten noch die Prüferärzte waren bezüglich der Studienbehandlung verblindet.

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
	wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Analysepopulationen</u></p> <p>Die <i>Intent-to-treat</i> (ITT)-Population umfasste alle randomisierten Patienten.</p> <p>Das ITT umfasste alle Patienten, die in einen der Behandlungsarme randomisiert wurden und mindestens eine Dosis eines Bestandteils der Studienmedikation (Epirubicin, Oxaliplatin, Capecitabin oder Zolbetuximab) erhalten hatten. Alle Patienten wurden in dem Behandlungsarm analysiert, zu dem sie bei der Randomisierung zugewiesen worden waren, unabhängig von der tatsächlich erhaltenen Behandlung. Die ITT wurde für die Analyse der <i>Baseline</i> Charakteristika und für alle Wirksamkeitsanalysen herangezogen.</p> <p>Das <i>Per Protocol Analysis Set</i> (PPS) umfasste alle Patienten des ITT, bei denen keine wesentlichen Protokollverstöße vorlagen, die mindestens zwei vollständige Therapiezyklen gemäß Protokoll erhalten hatten und bei denen eine zweite Tumorbeurteilung nach <i>Baseline</i> erfolgt war. Die <i>Baseline</i> Charakteristika wurden zusammengefasst und alle Wirksamkeitsanalysen wurden für das PPS durchgeführt.</p> <p>Das <i>Safety Analysis Set</i> (Sicherheitspopulation) umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis eines Bestandteils der Studienmedikation (Epirubicin, Oxaliplatin, Capecitabin oder Zolbetuximab) erhalten hatten. Die Sicherheitspopulation wurde für alle Sicherheitsanalysen herangezogen. Die Patienten wurden auf Basis der tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert.</p> <p>Das <i>Pharmacokinetic Analysis Set</i> (PKAS) umfasste alle Patienten, die mindestens einmal eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die mindestens eine pharmakokinetische Messung nach Behandlung mit der Studienmedikation vorlag. Nach Ermessen des Pharmakokinetikers konnten Patienten aus dem PKAS ausgeschlossen werden.</p> <p><u>Statistische Methodik</u></p> <p>Allgemeine Methoden und statistische Überlegungen</p> <p>Alle statistischen Analysen wurden mit dem SAS-System, Version 9.2 oder höher, durchgeführt und die Datenanhänge erstellt. Zusammenfassende Statistiken für kontinuierliche Variablen umfassten die Anzahl der Patienten ohne fehlende Daten, die Anzahl der Patienten mit fehlenden Daten, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Q1</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>(Quartile 1), Q3 (Quartile 3) sowie Minimum und Maximum. Die Übersichtstabellen für kategoriale Variablen enthielten Anzahl und Prozentsatz der Patienten für jede Kategorie. Wenn nicht zusätzlich angegeben, ergab die Anzahl der Patienten ohne fehlende Daten den Nenner für die Berechnung des Prozentsatzes. Die Anzahl der Patienten mit fehlenden Daten wurde ebenfalls angegeben.</p> <p>Sofern nicht anders angegeben, wurden alle statistischen Vergleiche mit einseitigen Tests auf einem Signifikanzniveau von 2,5 % durchgeführt. Für die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde das Signifikanzniveau für die Zwischenanalyse auf 0,0005 und für die Hauptanalyse auf 0,0245 festgesetzt. Dies geschah, um ein Gesamt-Signifikanzniveau von 0,025 unter Verwendung der analogen <i>Alpha-Spending Funktion</i> nach Haybittle-Peto zu erreichen. P-Werte unter 0,0005 wurden in den Ergebnissen als <0,0005 angezeigt. Sofern nicht anders angegeben, wurden kontinuierliche Variablen mit dem t-Test oder dem <i>Wilcoxon-Rank-Sum Test</i> verglichen, wenn die Daten Nicht-Normalität zeigten. Prozentsätze wurden mit dem Chi-Quadrat-Test verglichen und ein <i>Cox-Proportional-Hazards-Model</i> wurde für den Vergleich von PFS, OS und TTP verwendet.</p> <p>Folgende möglichen Vergleiche, konnten während der Analyse durchgeführt werden (die Tests prüften, ob der erste Arm dem zweiten Arm überlegen war):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm B vs. Arm A • Arm C vs. Arm A • Arm B + C vs. Arm A • Arm B vs. Arm C <p>Achtung: Der letzte in der obigen Liste aufgeführte Vergleich wurde mit einem zweiseitigen Test auf dem Signifikanzniveau von 5 % durchgeführt wird.</p> <p>Analyse der Wirksamkeits- Endpunkte</p> <p>Die Analysepopulation für den primären (PFS) und die sekundären Wirksamkeitsendpunkte (OS, ORR, DCR, TTP, DOR und 12-Monats-Überlebensrate) war das ITT. Die Sensitivitätsanalyse wurde mit dem PPS durchgeführt.</p> <p>Die primären (PFS) und sekundären Wirksamkeitsendpunkte (OS, ORR, DCR, TTP, DOR und 12-Monats-Überlebensrate) wurden primär anhand einer zentralen Auswertung bewertet. Sensitivitätsanalysen wurden anhand von Bewertungen durch den Prüfarzt durchgeführt.</p>

		<p>Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts</p> <p>PFS</p> <p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das PFS, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Beobachtung einer Krankheitsprogression (basierend auf der zentralen Auswertung durch ein IRC) oder dem Tod aus jeglichem Grund. Patienten, bei denen weder eine Krankheitsprogression noch ein Todesfall dokumentiert wurde, wurden zum Datum der letzten Tumorbeurteilung zensiert, zu der sie noch am Leben und progressionsfrei waren.</p> <p>Zu den weiteren Zensierungsregeln siehe SAP Version 3.3 Abschnitt 7.7.1</p> <p>Das <i>Cox-Proportional-Hazard-Modell</i> wurde unter Anwendung der EFRON-Methode zur Bindungskorrektur verwendet. Die Stratifizierungsfaktoren CLDN18.2-Positivität und Messbarkeit der Erkrankung nach RECIST v1.1 zu <i>Baseline</i> wurden als Kovariaten in das Modell aufgenommen, ebenso wie ein Term für die Behandlung. Darüber hinaus wurde der Effekt anerkannter prognostischer Faktoren (ECOG, Tumorstadium bei Diagnose, histologisches <i>Grading</i>, Gastrektomie, vorherige Chemotherapie, Alter, Geschlecht, Lokalisation [Ösophagus vs. Magen], primäre Lage des Tumors [GEJ vs. Magen], Anzahl der Metastasen, Land) mithilfe des <i>Cox-Modells</i> bewertet. Es wurden univariate und multivariate Analysen durchgeführt. Die univariaten Analysen wurden für alle Faktoren durchgeführt. Das multivariate Modell umfasste die Behandlung und signifikante Faktoren (zweiseitiger p-Wert < 0,1). Für das multivariate Modell wurde eine Backwards Selektion vorgenommen, so dass nur signifikante Faktoren (zweiseitiger p-Wert < 0,1) und die Behandlung im Modell verblieben. Es wurden HRs, zweiseitige 95 %-Konfidenzintervalle (KIs) und entsprechende einseitige p-Werte angegeben.</p> <p>Die nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzte mediane Dauer des PFS wurde zusammen mit den Überlebenskurven jedes Behandlungsarms und einer kombinierten Gruppe aus Arm B und Arm C dargestellt, wobei die Risikopatienten für sinnvolle Zeitpunkte präsentiert wurden. Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten, die zu verschiedenen Zeitpunkten progressionsfrei waren, wurden für jeden Behandlungsarm und die kombinierte Gruppe aus Arm B und Arm C zusammengefasst.</p> <p>Paarweise Vergleiche sowie die kombinierte Gruppe aus Arm B und Arm C gegenüber Arm A wurden anhand des oben beschriebenen Cox-Modells durchgeführt. Es erfolgte keine Adjustierung für multiples Testen. Es wurden HRs, zweiseitige 95 %-KI und entsprechende einseitige p-Werte angegeben, außer für den Vergleich zwischen Arm C und Arm B, wo ein zweiseitiger Test verwendet wurde.</p>
--	--	---

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Analysen innerhalb der Subgruppen, die nach CLDN18.2-Positivität < 70 % und ≥ 70 % und anderen <i>Baseline</i> Charakteristika im CSR definiert waren, wurden durchgeführt, um die Konsistenz des Behandlungseffekts zu evaluieren.</p> <p>Analyse der sekundären Wirksamkeitsendpunkte</p> <p>Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte waren OS, Überlebensstatus nach zwölf Monaten, TTP, ORR, DCR und DOR.</p> <p>Time-to-Event Parameter:</p> <p>Für die OS-Analyse wurde das <i>Cox-Proportional-Hazards-Modell</i> in ähnlicher Weise wie bei der Analyse des primären Endpunkts herangezogen. Für die DOR-Analyse wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt und die mediane Zeit berechnet. Die Zensierungsregeln sind im SAP V.3.3, Abschnitte 7.7.1 und 7.7.2 zusammengefasst. Zusammenfassende Tabellen für die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses unter Verwendung von Kaplan-Meier-Schätzern wurden für jeden Behandlungsarm erstellt. Die Kaplan-Meier-Kurven wurden zusammen mit den Risikopatienten für angemessene Zeitpunkte dargestellt. Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten, bei denen zu verschiedenen Zeitpunkten kein Ereignis auftrat, wurden nach Behandlungsarmen zusammengefasst.</p> <p>Tumoransprechrage</p> <p>Das Tumoransprechen wurde nach Zyklus und Behandlungsarm zusammengefasst. Die Zusammenfassung umfasste die Tumorbeurteilung zu jedem Zyklus sowie die ORR und DCR zu jedem Zyklus. Die Prozentsätze für das Tumoransprechen basierten auf der Anzahl der Patienten in jedem Zyklus (<i>at risk</i>).</p> <p>ORR und DCR für das beste Ansprechen wurden auf Grundlage der kumulativen Daten von Zyklus 1 bis zum Ende der EOX-Behandlungsphase (acht Zyklen) sowie für die gesamte Studiendauer berechnet. Für die ORR- und DCR-Berechnungen wurde der <i>Worst-Case-Ansatz</i> angewandt, d. h. Patienten, bei denen keine CT-Scans oder keine auswertbaren Ergebnisse vorlagen, wurden in den Nenner mit einbezogen. Ein logistisches Regressionsmodell wurde für die ORR und DCR für das beste Ansprechen verwendet; die Stratifizierungsfaktoren CLDN18.2-Positivität und Messbarkeit der Erkrankung gemäß RECIST v1.1 wurden als Kovariaten in das Modell aufgenommen, ebenso wie ein Term für die Behandlung. Darüber hinaus wurde der Effekt anerkannter prognostischer Faktoren (ECOG-PS, Tumorstadium bei Diagnose, histologisches <i>Grading</i>, Gastrektomie, vorherige Chemotherapie, Alter, Geschlecht, Lokalisation [Ösophagus vs. Magen], primäre</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Lokalisation des Tumors [GEJ vs. Magen], Anzahl der Metastasen) mithilfe des logistischen Regressionsmodells bewertet. Es wurden univariate und multivariate Analysen durchgeführt. Die univariaten Analysen wurden für alle Faktoren durchgeführt. Das multivariate Modell umfasste die Behandlung und signifikante Faktoren ($p < 0,05$). Im multivariaten Modell wurde eine Backwards Selektion vorgenommen, so dass nur signifikante Faktoren ($p < 0,05$) und die Behandlung im Modell verblieben. <i>Odds Ratios</i>, zweiseitige 80 % und 95 %-KI und einseitige p-Werte (zweiseitig für Arm C vs. Arm B) wurden dargestellt. Zwei Ansätze zur Ableitung von ORR, DCR und bestem Ansprechen wurden herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein Ansprechen in Form von PR/CR sollte innerhalb von mindestens vier Wochen bestätigt werden (bestätigtes Ansprechen). • Jegliches Ansprechen in Form von PR/CR trägt zur ORR, DCR und besten Ansprechen bei, unabhängig von der Bestätigung (nicht bestätigtes Ansprechen) <p><u>Analyse der explorativen Endpunkte</u></p> <p>Auswirkung der Expression von CLDN18.2 und anderen Biomarkern auf das klinische Ergebnis</p> <p>Die CLDN18.2-Positivität wurde als Kovariate für die <i>Time-to-Event</i>-Analysen und die Analysen zum Tumoransprechen verwendet. Zusätzliche Analysen mit weiteren Biomarkern als Kovariaten (d. h. ADCC, Immunantwort-Polymorphismen und Blutzellen-Phänotypen) wurden nicht durchgeführt. Die explorative Analyse zum Zusammenhang von Biomarker Kandidaten (nach Gennamen identifiziert, z. B. FCGR2A, MUC1, IL10, DNMT3A, SMAD4, EGF, CDH1, ERCC1 und FCGR3A) mit PFS und OS ist in einem separaten Biomarker-Bericht enthalten.</p> <p>Pharmakokinetisches und immunogenes Profil von Zolbetuximab</p> <p>Zur Berechnung der pharmakokinetischen Parameter wurden nicht-kompartimentelle Analysemethoden verwendet.</p> <p>Die folgenden Parameter wurden anhand der Serumkonzentrationen von Zolbetuximab und der tatsächlich vergangenen Zeit seit der Gabe von Zolbetuximab geschätzt, sofern genügend Daten für eine genaue Schätzung zur Verfügung standen: AUC_{0-21d}, AUC_{last}, AUC_{inf}, $AUC_{\%Extrap}$, C_{max}, C_{last}, C_{trough}, t_{max}, t_{last}, $t_{1/2}$, CL und Vd_z.</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Ein Ausschluss von Schätzungen pharmakokinetischer Parameter aus der zusammenfassenden Statistik wurde vom Pharmakokinetiker für den Einzelfall geprüft. Grafiken für die Serumkonzentrationen von Zolbetuximab wurden erstellt, einschließlich mittlerer Konzentrations-Zeit-Profile (sowohl linear als auch log-linear), Konzentrations-Zeit-Profile einzelner Patienten (sowohl linear als auch log-linear) und Überlagerungsdiagramme ("Spaghetti") der Konzentrations-Zeit-Profile. Für die behandelten Patienten wurden für jede Dosisstufe Diagramme der individuellen und mittleren C_{trough}-Werte zu jeder Visite erstellt, um das Erreichen des <i>Steady State</i> visuell zu überprüfen.</p> <p>Patientenberichtete Lebensqualität</p> <p>Der EORTC-QLQ-C30 umfasst fünf Funktionsskalen (Physische, Emotionale, Kognitive und Soziale Funktion sowie Rollenfunktion), vier Symptom-Skalen (Fatigue, Schmerzen, Übelkeit/Erbrechen und Appetitverlust), fünf Einzel-Skalen (Obstipation, Diarrhoe, Schlafstörungen, Dyspnoe und finanzielle Probleme) sowie zwei Skalen zum globalen Gesundheitsstatus und zur Lebensqualität. Deskriptive Statistiken wurden für die QLQ-C30- und QLQ-STO22-Scores für den Zeitpunkt der Bewertung und den Behandlungsarm erstellt. Der QLQ-STO22-Score lag nur für Russland, die Ukraine und Deutschland vor; daher wurden die Ergebnisse nur für Patienten aus diesen Ländern analysiert.</p> <p>Die patientenberichteten QLQ-C30- und QLQ-STO22-Scores wurden während der Behandlungsphase zu <i>Baseline</i> (Woche 13 und Woche 25) und während der Nachbeobachtungsphase (alle zwölf Wochen) erhoben und wurden mit einem <i>Mixed Model for Repeated Measures</i> (MMRM) ohne Ersatz fehlender Werte analysiert. Dieses Modell enthielt die Behandlung als festen Effekt und den <i>Baseline</i>-Wert als Kovariate. Andere Kovariaten konnten für explorative Analysen hinzugefügt werden. Das kleinste quadratische Mittel (Standardfehler, <i>Standard Error</i> [SE]) wurde zusammen mit dem 95 %-KI für jede Behandlungsarme und für die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in Woche 13, Woche 25 und während der Nachbeobachtung angegeben. Die während des Nachbeobachtungszeitraums erhobenen QLQ-Daten wurden anhand eines ANCOVA-Modells (<i>Analysis of Covariance</i>) analysiert, angepasst für einen LOCF-Endpunkt (<i>Last Observation Carried Forward</i>). Die ANCOVA beinhaltet die Behandlung als festen Effekt; Kovariaten konnten für explorative Analysen hinzugefügt werden. Für jede Behandlungsarme und für die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für den</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>LOCF-Endpunkt wurden die kleinsten quadratischen Mittel (SE) zusammen mit dem 95 %-KI angegeben.</p> <p>Serum-Tumormarker</p> <p>Die Daten zu den Serumentumormarkern (CEA, CA19.9, CA125, CA15.3 und VEGF) wurden anhand der Visiten zusammengefasst.</p> <p>Clinical Benefit Score</p> <p>Der klinische Nutzen wurde anhand der folgenden Kriterien bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur endgültigen Verschlechterung des ECOG-PS • Zeit bis zur endgültigen Gewichtsabnahme • Zeit bis zur endgültigen Verschlechterung des Appetits • Schmerzfrees Überleben • Zeit bis zur ersten Opioidaufnahme bedingt durch Tumorschmerzen <p>Die Kaplan-Meier-Schätzer wurden für <i>Time-to-Event</i> Endpunkte zusammengefasst. Die Behandlungsarme wurden mit einem <i>Cox-Proportional-Hazard</i>-Modell verglichen, wie für die primäre Analyse beschrieben.</p> <p><u>Sicherheitsanalysen</u></p> <p>Exposition gegenüber der Studienmedikation</p> <p>Das Ausmaß der Exposition gegenüber jeder Komponente der Studienmedikation (Epirubicin, Oxaliplatin, Capecitabin und Zolbetuximab) wurde zusammengefasst. Die geplanten und tatsächlich verabreichten Dosen für jedes der Studienmedikamente wurden insgesamt und nach Zyklen zusammengefasst.</p> <p>Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten, die die Studienmedikation verzögert, reduziert (bei Zolbetuximab nicht erlaubt) oder abgesetzt hatten, wurden für jedes Studienmedikament nach Zyklen zusammengefasst. Für Capecitabin wurden die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten, die Dosen ausgelassen hatten, nach Zyklus zusammengefasst. Für Zolbetuximab wurden die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten, die eine Dosisunterbrechung hatten, nach den Visiten zusammengefasst. Die Anzahl der verabreichten Dosen, die Dauer der Infusion (gilt nicht für Capecitabin, da es oral eingenommen wurde) und die Dosis jedes Studienmedikaments wurden deskriptiv zusammengefasst.</p> <p>Die nachfolgende Anti-Krebstherapie (insgesamt und nach Art der Medikation) wurde nach Behandlung und insgesamt zusammengefasst.</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Unerwünschte Ereignisse</p> <p>UE wurden mit MedDRA Version 15.0 kodiert.</p> <p>Als behandlungsbedingte UE (<i>Treatment-Emergent-Adverse-Events</i>, TEAE) wurden UE definiert, die nach der ersten Dosis der Studienmedikation begannen oder sich verschlimmerten.</p> <p>Die Anzahl der Ereignisse und die Anzahl der Patienten, bei denen mindestens ein UE, ein UE im Zusammenhang mit den einzelnen Arzneimitteln der Studienmedikation, ein UE im Zusammenhang mit einem beliebigen verabreichten Arzneimittel, UE Grad ≥ 3, SUE sowie arzneimittelbedingte SUE im Zusammenhang mit den einzelnen Arzneimitteln der Studienmedikation auftraten, wurden nach Behandlungsarm zusammengefasst. Darüber hinaus wurde die Anzahl der Patienten, die die Behandlung mit Zolbetuximab in Kombination mit EOX aufgrund eines damit im Zusammenhang stehenden UE abbrachen, und die Anzahl der Patienten, die aufgrund eines UE aus der Studie ausschieden, nach Behandlungsarm zusammengefasst.</p> <p>Für jede SOC und jeden PT wurden Zusammenfassungen (nach Behandlungsarm) erstellt, die den Anteil der Patienten mit mindestens einem Auftreten dieses Ereignisses während der Studie und die Anzahl der Ereignisse für die folgenden UE enthielten: UE, arzneimittelbedingte UE, nicht arzneimittelbedingte UE, SUE, arzneimittelbedingte SUE, UE, die zu einer Dosisreduktion führen, und UE, die zu einem Abbruch der Studienmedikation führen.</p> <p>Die UE wurden auch nach dem höchsten NCI-CTCAE-Schweregrad dargestellt.</p> <p>UE wurden auch für alle Patienten zusammengefasst, die die den zweiten Teil der Einverständniserklärung unterschrieben hatten und bei denen jegliche Art von Untersuchungen im Zusammenhang mit der Studie durchgeführt wurden.</p> <p>Klinische Laborparameter</p> <p>Für die klinischen Laborparameter wurden deskriptive Statistiken der absoluten Werte und der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert zur Visite vorgelegt. Parameter, die außerhalb der angegebenen Normalbereiche lagen, sollten in den Labordatenlisten als hoch oder niedrig gekennzeichnet werden. Für jeden Behandlungsarm wurden Verschiebungstabellen auf Grundlage der NCIC-CTC-Grade vom Ausgangswert bis zum schlechtesten während der Studie aufgezeichneten Grad erstellt.</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Weitere Sicherheitsparameter</p> <p>Vitalparameter, körperliche Untersuchungsergebnisse, ECOG-PS sowie EKG- und LVEF-Ergebnisse wurden bei jeder Visite zusammengefasst. Für die Vitalparameter (Blutdruck, Herzfrequenz, Temperatur) und die körperlichen Untersuchungsergebnisse (einschließlich Gewicht und KOF) wurden Zusammenfassungen der absoluten Werte und Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert erstellt. Für die körperliche Untersuchung nach Systemen (normal/abnormal) und die Gesamtinterpretation der EKG-Ergebnisse (normal/abnormal; nicht klinisch signifikant/abnormal klinisch signifikant) wurden Verschiebungstabellen für die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert erstellt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es waren keine Subgruppenanalysen <i>a priori</i> im SAP geplant.
Ergebnisse		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsarme, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Randomisiert (ITT):</p> <ul style="list-style-type: none"> • EOX: 85 Patienten • EOX + Zolbetuximab (800/600 mg/m²): 79 Patienten • EOX + Zolbetuximab (1.000 mg/m²): 88 Patienten <p>b) Patienten, die die Studienmedikation erhalten haben (mSAF):</p> <ul style="list-style-type: none"> • EOX: 57 Patienten • EOX + Zolbetuximab (800/600 mg/m²): 55 Patienten <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt (mITT) im CSR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EOX: 58 Patienten • EOX + Zolbetuximab (800/600 mg/m²): 56 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Patientenfluss Abbildung 88
14	Aufnahme / Rekrutierung	

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Schlüsseldaten <ul style="list-style-type: none"> • Studienbeginn (Datum des ersten Patienten, der randomisiert wurde): 19. Juli 2012 • Studienende (Stichtag für die endgültige Analyse): 31. Januar 2019
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie FAST ist abgeschlossen (Finale Analyse 31.01.2019).
a: nach CONSORT 2010. Quelle: (23, 50, 60, 71) Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

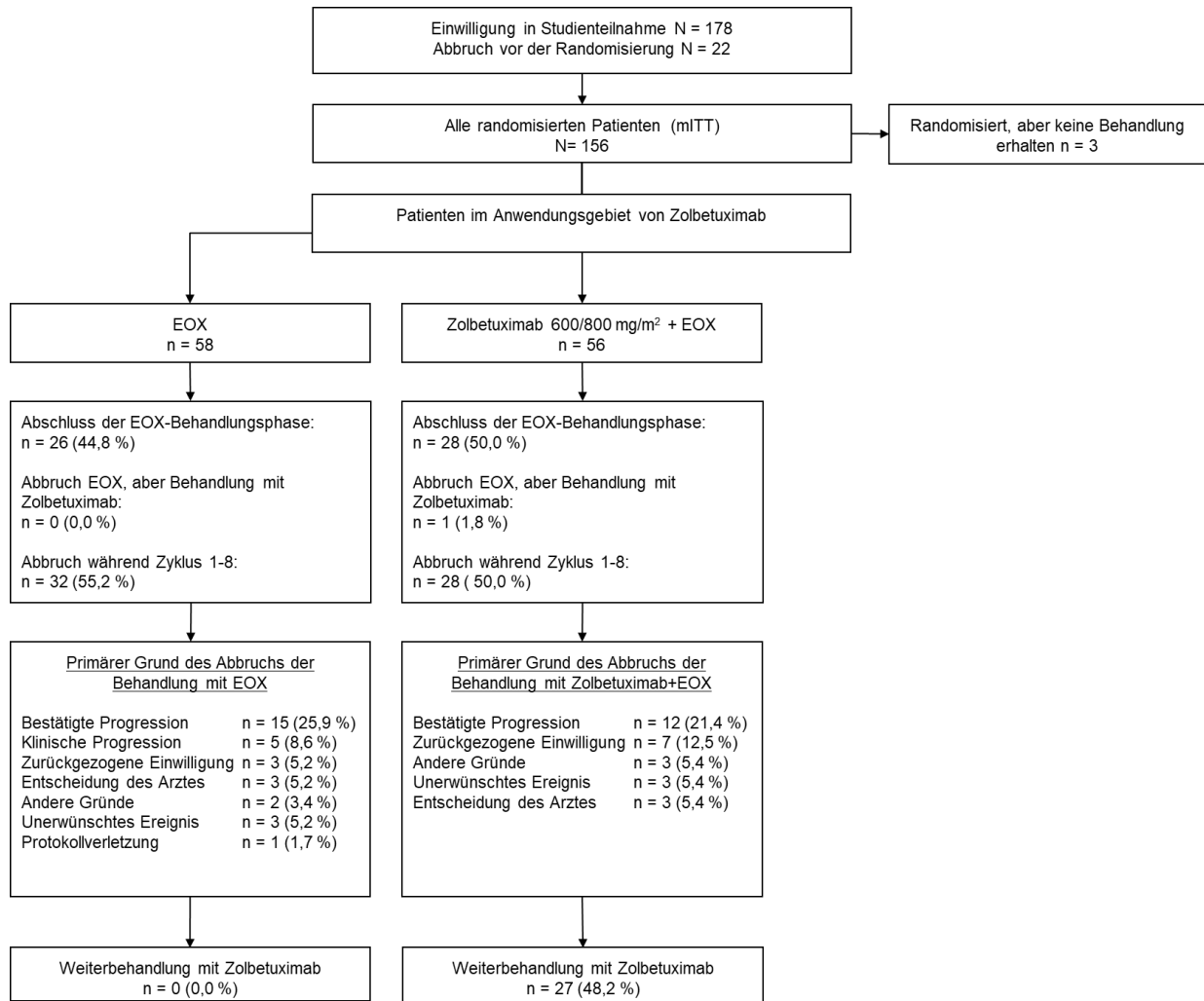


Abbildung 88: Flussdiagramm des Patientenflusses in der Studie FAST (finaler Datenschnitt vom 31.01.2019; für die Nutzenbewertung relevante Arme, mITT bzw. mSAF-Population)

Studie SPOTLIGHT (ergänzende Darstellung)

Tabelle 4-125 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SPOTLIGHT (ergänzende Darstellung)

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellungen und Hypothesen	<p>Die Studie SPOTLIGHT ist eine internationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit von Zolbetuximab in Kombination mit mFOLFOX6 im Vergleich zu Placebo in Kombination mit mFOLFOX6 in Erstlinienbehandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem humanem epidermalem Wachstumsfaktor-rezeptor 2 (HER2)-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (<i>Gastroesophageal Junction</i>, GEJ), deren Tumore Claudin (CLDN)-positiv sind, untersucht.</p> <p>Primäres Studienziel</p> <p>Das primäre Ziel der Studie ist die Bewertung der Wirksamkeit von Zolbetuximab in Kombination mit mFOLFOX6 im Vergleich zu Placebo in Kombination mit mFOLFOX6, gemessen anhand des progressionsfreien Überlebens (<i>Progression-free survival</i>, PFS) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN-positiv sind, in Erstlinienbehandlung.</p> <p>Die Hypothesentests für die primäre Analyse werden auf einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 durchgeführt.</p> <p>Die Nullhypothese lautete: Das PFS in Arm A wird im Vergleich zu Arm B nicht verlängert.</p> <p>Die Alternativhypothese lautete: Das PFS in Arm A wird im Vergleich zu Arm B verlängert.</p> <p>Sekundäre Studienziele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Wirksamkeit, gemessen anhand des Gesamtüberlebens (<i>Overall Survival</i>, OS) • Beurteilung der körperlichen Funktion (<i>Physical Function</i>, PF), des Item Schmerz des <i>Oesophago-Gastric Module 25</i> (OG25-Schmerz) und der Skala zum globalen Gesundheitszustand / Lebensqualität (<i>Global Health Status / Quality of Life</i>, GHS / QoL), gemäß <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i> (EORTC)

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Wirksamkeit, gemessen an der objektiven Ansprechrate (<i>Objective Response Rate</i>, ORR) • Beurteilung der Wirksamkeit, gemessen an der Dauer des Ansprechens (<i>Duration of Response</i>, DOR) • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Zolbetuximab • Weitere Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (<i>Health-related Quality of Life</i>, HRQoL) anhand zusätzlicher Parameter, die mit den Fragebögen EORTC <i>Quality of Life Questionnaire</i> (QLQ)-C30, QLQ-OG25, Schmerzintensität anhand der NRS und dem <i>EuroQOL 5 Dimensions 5L</i> (EQ-5D-5L) gemessen wurden • Beurteilung der Pharmakokinetik von Zolbetuximab • Beurteilung des Immunogenitätsprofils von Zolbetuximab <p>Explorative Studienziele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Wirksamkeit, gemessen an der Zeit bis zur Krankheitsprogression (<i>Time to Progression</i>, TTP) • Beurteilung des PFS nach der zweiten Therapielinie (PFS2) • Beurteilung der Krankheitskontrollrate (<i>Disease Control Rate</i>, DCR) • Beurteilung potenzieller genomischer und/oder anderer Biomarker, die mit dem Behandlungsergebnis von Zolbetuximab und mFOLFOX6 korrelieren könnten • Beurteilung der Auslastung der Ressourcen im Gesundheitswesen (<i>Health Resource Utilization</i>, HRU)
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Internationale, multizentrische, doppelblinde, placebo-kontrollierte, randomisierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von Zolbetuximab in Kombination mit mFOLFOX6 im Vergleich zu Placebo in Kombination mit mFOLFOX6 bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN-positiv sind, in Erstlinienbehandlung.</p> <p>556 Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in einen von zwei Behandlungsarmen randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm A (Zolbetuximab in Kombination mit mFOLFOX6) • Arm B (Placebo in Kombination mit mFOLFOX6)

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Die Randomisierung der Patienten erfolgte stratifiziert nach folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Region (Asien vs. Nicht-Asien) • Anzahl der Organe mit Metastasen (0-2 vs. ≥ 3) • Vorherige Gastrektomie (Ja vs. Nein) <p>Die Studie bestand aus folgenden Studienphasen:</p> <p><i>Screening:</i></p> <p>Der <i>Screening</i>-Zeitraum betrug 45 Tage ab Unterzeichnung der Einverständniserklärung (<i>Informed Consent Form</i>, ICF). Eine erneute Überprüfung von Laborwerten war innerhalb des 45-tägigen <i>Screening</i>-Zeitraums zulässig. Ein erneutes <i>Screening</i> außerhalb des 45-Tage-Zeitraums war einmalig und nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor unter einer neuen Patientenummer gestattet. Computertomografien (CT) und Magnetresonanztomografien (MRT), die im Rahmen der routinemäßigen klinischen Behandlung eines Patienten (d. h. der Standardversorgung) vor Unterzeichnung des ICF durchgeführt wurden, konnten für <i>Screening</i>- oder <i>Baseline</i>-Zwecke verwendet werden, sofern die Verfahren die im Protokoll festgelegten Kriterien erfüllten und innerhalb des <i>Screening</i>-Zeitraums durchgeführt wurden.</p> <p><i>Behandlung</i></p> <p>Die Patienten wurden entweder mit Zolbetuximab (Arm A) oder mit Placebo (Arm B) an den Tagen 1 und 22 ab dem ersten Tag des ersten Zyklus (CID1) behandelt. Die Behandlung wurde fortgesetzt, bis die Patienten die Kriterien für einen Behandlungsabbruch mit der Studienmedikation erfüllten. Die Patienten erhielten außerdem bis zu zwölf Behandlungen mit mFOLFOX6 (oder Komponenten von mFOLFOX6, wenn manche Komponenten aufgrund von Toxizität abgesetzt wurden) über vier oder mehr Zyklen (jeder Zyklus betrug ungefähr 42 Tage). mFOLFOX6 wurde an den Tagen 1, 15 und 29 jedes Zyklus verabreicht. Maximal zwölf Oxaliplatin-Dosen waren erlaubt. Nach zwölf mFOLFOX6-Behandlungen konnten die Patienten nach Ermessen des Prüfarztes weiterhin 5-FU und Folinsäure an den Tagen 1, 15 und 29 jedes Zyklus erhalten, bis der Patient die Kriterien für den Abbruch der Studienmedikation erfüllte.</p> <p>Vor jeder Oxaliplatin-Infusion (vor jeder antiemetischen Behandlung) und nach Beendigung jeder Oxaliplatin-Infusion musste ein EKG durchgeführt und lokal ausgewertet werden. Das EKG sollte bis zu 48 Stunden vor und bis zu sechs Stunden nach jeder Oxaliplatin-Infusion durchgeführt werden. Die Verabreichung von Oxaliplatin und die Elektrolytwerte sollten bei Patienten mit</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und / oder Hypokalzämie des Grades 1 oder 2 nach dem Ermessen des Prüfarztes gehandhabt werden.</p> <p><i>Abbruch der Behandlung und Sicherheitsnachbeobachtung</i> Nach dem Absetzen von Zolbetuximab / Placebo erfolgte eine Visite zum Absetzen der Zolbetuximab / Placebo-Studienbehandlung sowie eine Sicherheitsnachbeobachtung 30 und 90 Tage nach der letzten Einnahme von Zolbetuximab / Placebo. Wurde mFOLFOX6 (alle Komponenten) an einem anderen Tag als Zolbetuximab / Placebo abgesetzt, erfolgte eine zusätzliche Visite zum Absetzen der Studienbehandlung sowie eine Sicherheitsnachbeobachtung 30 und 90 Tage nach der letzten Einnahme von mFOLFOX6 (alle Komponenten). Die Sicherheitsnachbeobachtungen 30 und 90 Tage nach der letzten Einnahme von mFOLFOX6 konnten telefonisch durchgeführt werden, wenn der Patient nicht in der Lage war, das Prüfzentrum zu besuchen. Ein Kontakt war lediglich für die Erfassung von UE / SUE notwendig.</p> <p><i>Nachbeobachtung nach der Behandlung (für PFS):</i> Patienten, die die Studienmedikation (Zolbetuximab / Placebo und alle Komponenten von mFOLFOX6) vor dem Fortschreiten der Erkrankung abbrechen, traten in die Nachbeobachtungsphase ein und wurden weiterhin alle neun Wochen (bzw. alle zwölf Wochen, wenn der Patient länger als 54 Wochen an der Studie teilgenommen hatte) planmäßigen bildgebenden Verfahren unterzogen, bis eine radiologische Krankheitsprogression (d. h. ein PFS-Ereignis) eintrat oder der Patient eine andere Anti-Krebs-Therapie (zweite Linie) begann, je nachdem, was früher eintrat. Wurde die Studienbehandlung (Zolbetuximab / Placebo und alle Komponenten von mFOLFOX6) aufgrund eines Fortschreitens der Erkrankung (PFS-Ereignis) abgesetzt, trat der Patient in die Langzeit- und Überlebensnachbeobachtung ein.</p> <p><i>Langzeitnachbeobachtung (für PFS2) und Überlebensnachbeobachtung (für OS):</i> Nach dem Fortschreiten der Erkrankung unter der Erstlinienbehandlung oder dem Beginn einer anderen Anti-Krebs-Therapie wurden die Patienten in der Langzeit- und Überlebensnachbeobachtungsphase gemäß den institutionellen Richtlinien mindestens alle zwölf Wochen nachbeobachtet, um den Überlebensstatus (d. h. OS) zu bestätigen und Einzelheiten über die nachfolgende Krebstherapie und den Progressionsstatus zu erfassen. Die</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Nachbeobachtung erfolgte bis zur Dokumentation einer Krankheitsprogression nach der nachfolgenden Krebstherapie (PFS2) oder dem Beginn einer neuen Behandlung, je nachdem, was früher eintrat. Die radiologische Bildgebung für PFS2 wurde gemäß dem Behandlungsstandard durchgeführt und vor Ort ausgewertet.</p> <p>Die Überlebensnachbeobachtung dauert bis zum Tod (aus jeglichem Grund). Alle Einzelheiten nach dem Fortschreiten der Erkrankung, einschließlich der nachfolgenden Anti-Krebs-Therapie sowie Datum und Ort des Fortschreitens, wurden in der <i>electronic Case Report Form</i> (eCRF) erfasst. Der Kontakt zu den Patienten per Telefon oder über andere Fernsprechmethoden war während der Langzeit- und Überlebensnachbeobachtung ausreichend. Auf Anfrage des Sponsors konnten zu Analysezielen zusätzliche Nachkontakte angefragt werden.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das erste Studienprotokoll der Studie SPOTLIGHT ist auf den 31. Januar 2018 datiert. Es gab sechs wesentliche Änderungen des Protokolls, davon waren zwei länderspezifisch für China. Keine der Änderungen beeinträchtigte die Patientensicherheit oder die Integrität der Studie. Die Änderungen werden nachfolgend beschrieben.</p> <p>Substanzielles Amendment 1</p> <p>Die wichtigsten Änderungen des substanziellen Amendments 1 vom 06. Juli 2018 sind im Folgenden zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung, dass vor jeder Oxaliplatin-Infusion (vor jeder antiemetischen Behandlung) und nach Abschluss jeder Oxaliplatin-Infusion ein EKG gemacht werden musste. Es musste weiterhin sichergestellt werden, dass die Kalium-, Magnesium- und Kalziumwerte vor einer Oxaliplatin-Infusion innerhalb des Normbereichs liegen. Der Zeitplan für die Durchführung von EKGs wurde in den Fußnoten des <i>Schedule of Assessment</i> (SOA) erläutert. Es wurde ergänzt, dass bei Patienten, bei denen Synkopen, Präsynkopen, Palpitationen und/oder Bradykardien auftreten, eine zusätzliche EKG-Überwachung entsprechend dem lokalen Behandlungsstandard eingeleitet werden sollte. Bei einem QTc-Intervall von mehr als 450 ms war eine medizinische Behandlung entsprechend dem lokalen Behandlungsstandard und eine Korrektur von Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und / oder Hypokalzämie erforderlich. Bei einem QTc-Intervall von mehr als 500 ms war zusätzlich eine medizinische Behandlung gemäß dem lokalen

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Behandlungsstandard erforderlich, einschließlich der Unterbrechung der Behandlung mit Oxaliplatin und Capecitabin, der Gewährleistung einer kontinuierlichen EKG-Überwachung und der Einholung eines kardiologischen Gutachtens.</p> <p><u>Begründung:</u> Minimierung des Risikos ventrikulärer Arrhythmien aufgrund einer QT-Verlängerung durch engmaschige Überwachung des QT-Intervalls vor und nach der Verabreichung von Oxaliplatin und durch Überwachung der Elektrolyten gemäß der aktualisierten Fachinformation von Oxaliplatin. Bereitstellung von Leitlinien für eine zusätzliche EKG-Überwachung auf der Grundlage von Patientensymptomen und / oder QT-Intervall-Verlängerung.</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Angaben zu Anforderungen an die Empfängnisverhütung für Frauen im gebärfähigen Alter (<i>Women of childbearing potential</i>, WOCBP) und für sexuell aktive männliche Patienten mit einer Partnerin im gebärfähigen Alter wurden aus den Einschlusskriterien 4, 7 und 9 entfernt und Querverweise zu diesen Angaben wurden eingefügt. Die Angaben wurden in Anhang 12.3 „Anforderungen an die Empfängnisverhütung“ aufgenommen. <p><u>Begründung:</u> Angleichung der Formulierung zur Verhütung an die aktualisierten Standards von Astellas.</p> <ul style="list-style-type: none"> Aktualisierung der Einschlusskriterien in Bezug auf physische oder Laborbefunde, Streichen des Serumkreatininwertes und Testung der geschätzten Kreatinin-Clearance (≥ 30 ml / min) anstelle der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (≥ 50 ml / min / $1,73$ m²). Hinzufügen eines Aufzählungspunkts zum Ausschluss von Patienten mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance < 30 ml / min. Aufnahme der Kreatinin-Clearance in die Liste der biochemischen Laboruntersuchungen. <p><u>Begründung:</u> Anpassung an die Anforderung in der aktualisierten Fachinformation von Oxaliplatin vom 02. Januar 2018, nach welcher Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (definiert als Kreatinin-Clearance < 30 ml / min) kein Oxaliplatin verabreicht werden darf.</p> <ul style="list-style-type: none"> Änderung bei Ausschlusskriterium 3: Patienten, die innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation eine systemische immunsuppressive Therapie, einschließlich systemischer Kortikosteroide, erhalten haben, wurden ausgeschlossen. Eine einmalige Gabe von systemischen Kortikosteroiden war jedoch erlaubt.

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p><u>Begründung:</u> Patienten, die innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation nur eine Einzeldosis Kortikosteroide benötigten, durften an der Studie teilnehmen, da es unwahrscheinlich war, dass die Kortikosteroidexposition die Wirksamkeit von Zolbetuximab beeinträchtigte.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erweiterung von Ausschlusskriterium 1, um Patienten auszuschließen, die innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation eine Behandlung mit pflanzlichen Arzneimitteln mit bekannter Antitumoraktivität erhalten haben. Außerdem wurde die Liste der verbotenen Begleitbehandlungen um pflanzliche Arzneimittel oder andere Behandlungen mit antitumoraler Wirkung erweitert. <p><u>Begründung:</u> Bei dieser globalen Studie war es möglich, dass die Patienten eine Vielzahl von Behandlungsmodalitäten für das Adenokarzinom des Magens und des GEJ anwendeten, darunter auch pflanzliche Arzneimittel. Der formale Ausschluss von Patienten, die vor kurzem pflanzliche Medikamente eingenommen haben, und das Verbot der gleichzeitigen Einnahme von pflanzlichen Medikamenten während der Studienmedikation wurden in das Studienprotokoll aufgenommen, um die potenziell störenden Auswirkungen der Einnahme pflanzlicher Medikamente auf die Studienendpunkte (Wirksamkeit und Sicherheit) zu minimieren.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überarbeitung von Ausschlusskriterium 5: Geltung sowohl für bekannte Inhaltsstoffe von Zolbetuximab als auch für andere monoklonale Antikörper. <p><u>Begründung:</u> Patienten mit einer schweren allergischen Reaktion oder Unverträglichkeit von Zolbetuximab sollten ausgeschlossen werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung von Ausschlusskriterium 8 und des SOA, um klarzustellen, dass die Studienzentren einen <i>Screening</i>-Test für DPD-Mangel entsprechend den lokalen Anforderungen durchführen sollten. Die Allele, die den DPD-Mangel charakterisierten, wurden im Abschnitt zur Beschreibung der Labortests aufgenommen. <p><u>Begründung:</u> Die Bestimmung eines DPD-Mangel sollte gemäß den lokalen Anforderungen auf Grundlage, der je nach geografischer Region unterschiedlichen Standards, durchgeführt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung zu Ausschlusskriterium 14: Ausschluss von Patienten mit einem kongenitalen Long-QT-Syndrom in der (Familien-) Anamnese. Der Aufzählungspunkt zum Ausschluss von Patienten aufgrund von verlängerten QTc-Intervallen wurde präzisiert, um spezifische Werte für männliche und weibliche Patienten aufzunehmen. Die Anweisung, bei Patienten mit kongenitalem Long-QT-Syndrom

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>keine antiemetischen Prämedikationen zu verwenden, wurde gestrichen. In den Warnhinweisen zur Verwendung von 5-HT₃-Blockern wurde die Bestimmung, die sich speziell auf Patienten mit angeborenem Long-QT-Syndrom bezieht, entfernt.</p> <p><u>Begründung:</u> Ausschluss von Patienten mit erhöhtem Risiko für ventrikuläre Arrhythmien aufgrund einer QT-Verlängerung bei der Verabreichung von Oxaliplatin, gemäß der aktualisierten Fachinformation von Oxaliplatin. Die Anweisungen zur Vermeidung der Verwendung antiemetischer Prämedikationen bei Patienten mit angeborenem Long-QT-Syndrom wurden gestrichen, da diese Patienten nun auf der Grundlage von Ausschlusskriterium 14 ausgeschlossen wurden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einfügen eines Querverweises auf eine Website, auf der Medikamente gelistet sind, die bekanntermaßen das QT- oder QTc-Intervall verlängern und die während der Verabreichung von mFOLFOX6 vermieden oder mit Vorsicht verwendet und genau überwacht werden müssen. <u>Begründung:</u> Minimierung des Risikos ventrikulärer Arrhythmien aufgrund einer QT-Verlängerung durch Vermeiden oder vorsichtige Anwendung von Medikamenten, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern. • Klarstellung bei Ausschlusskriteriums 17: Separate Angabe des zulässigen Zeitraums vor Beginn der Studienbehandlung und nach einem größeren chirurgischen Eingriff (≤ 28 Tage) sowie nach der vollständigen Genesung von einem größeren chirurgischen Eingriff (≤ 14 Tage). <u>Begründung:</u> Patienten mit einem größeren chirurgischen Eingriff ≤ 28 Tage vor Beginn der Studienbehandlung, unabhängig vom Genesungsstatus wurden ausgeschlossen. Patienten, die 14 Tage vor Beginn der Studienbehandlung nicht vollständig von einem größeren chirurgischen Eingriff genesen waren, wurden ebenfalls ausgeschlossen. • Klarstellung, dass die pharmakokinetischen Proben und die Antikörperproben vor der Behandlung mit der Studienmedikation an Tag 1 der Zyklen 3, 5, 7 und 9 entnommen wurden. <u>Begründung:</u> Hinzufügung eines maximalen Erfassungszeitraums von bis zu 17 Zyklen während der Behandlung des Patienten. • Klarstellung, dass die Bewertung von Nebenwirkungen und Begleitmedikationen ab dem Zeitpunkt der Einwilligung zur Studienteilnahme bis

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erfolgte.</p> <p><u>Begründung:</u> Es sollte sichergestellt werden, dass nach der letzten Dosis der Studienmedikation genügend Zeit verblieb, um UE / SUE zu erfassen, die möglicherweise mit der Zolbetuximab-Behandlung in Zusammenhang standen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Kriterien für einen Behandlungs- und Studienabbruch sowie der Kriterien für Dosismodifikationen und das Absetzen der Studienmedikation dahingehend, dass eine Verzögerung der Studienbehandlung von mehr als 28 Tagen aus jeglichem Grund zum Abbruch der Behandlung führte. <p><u>Begründung:</u> Um ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Patienten zu gewährleisten, verlangten die Kriterien für einen Behandlungsabbruch der Studienmedikation, dass alle Patienten mit einer Verzögerung der Studienbehandlung von mehr als 28 Tagen die Studienbehandlung abbrechen mussten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • In den Abschnitten 5.5.11 und 5.5.12 des Protokolls wurde eine Beschreibung der dringenden Sicherheitsmaßnahmen und ihrer Meldung hinzugefügt. <p><u>Begründung:</u> Um die Sicherheit der Patienten zu gewährleisten, wird in diesem Abschnitt eine dringende Sicherheitsmaßnahme definiert und eine Anleitung gegeben, wie diese dem Sponsor gemeldet werden sollte.</p> <p>Zu den nicht-substanziellen Protokolländerungen gehörten kleinere administrative Änderungen (z. B. Tippfehler, Format, Nummerierung, Liste der Abkürzungen, Konsistenz im gesamten Protokoll), die Änderung der Bezeichnung IMAB362 in Zolbetuximab, Klarstellung bei pharmakokinetischen Parametern (ausschließliche Erhebung von c_{trough}), Aktualisierungen der Kontaktdaten der wichtigsten Mitarbeiter des Sponsors, Erläuterung der Einschlusskriterien, Hinzufügen einer Beschreibung für die Analyse der Serumkonzentration von Zolbetuximab, Aktualisierung der Liste der Labortests, Klarstellung des Randomisierungsverfahrens, Aktualisierung von Verweisen und Bezeichnungen und Anpassungen an das globale Protokollformat.</p> <p>Substanzielles Amendment 2</p> <p>Die wichtigsten Änderungen des substanziellen Amendments 2 vom 06. August 2019 sind im Folgenden zusammengefasst:</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="719 277 1359 398">• Erweiterung der Studienpopulation um Patienten mit radiologisch auswertbarer Erkrankung, die nach den Kriterien der <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> (RECIST) 1.1 nicht messbar sind. Hinzunahme eines Drei-Monats-Fenster für eine vorherige Strahlentherapie. Diese Änderung wurde auch im Einschlusskriterium 12 vorgenommen. <u>Begründung:</u> Die Änderung des Einschlusskriteriums Nr. 12 soll auch Patienten mit einer nicht messbaren, aber radiographisch auswertbaren Erkrankung ermöglichen, in die Studie aufgenommen zu werden. Von allen Patienten, die sich zur Erstlinienbehandlung eines lokal fortgeschrittenen, inoperablen oder metastasierten Adenokarzinoms des Magens oder des GEJ vorstellen, haben nur etwa 20 bis 30 % eine nicht messbare Erkrankung. In der randomisierten Phase-II-Studie FAST waren die Wirksamkeit (PFS, OS) und Sicherheit von Zolbetuximab in Kombination mit Epirubicin, Oxaliplatin und Capecitabin (EOX) im Vergleich zu EOX allein bei Patienten mit messbarer (77 % der Studienpopulation) und nicht messbarer (23 % der Studienpopulation) Erkrankung vergleichbar. Der primäre Studienendpunkt PFS und der wichtigste sekundäre Endpunkt OS können bei Patienten mit messbarer und/oder nicht messbarer Erkrankung angemessen bewertet werden. Bei Patienten mit nur einer auswertbaren Läsion und vorheriger Strahlentherapie dieser Läsion soll das zusätzliche Drei-Monats-Fenster für die vorherige Strahlentherapie ein Zeitfenster definiert werden, in dem ein Fortschreiten der Erkrankung nach der Strahlentherapie dokumentiert sein muss. Bei Patienten, die mehr als drei Monate vor der Randomisierung eine Strahlentherapie erhalten haben, ist es höchst unwahrscheinlich, dass die vorherige Strahlentherapie die für die Endpunkte der Studie relevante Werte zu <i>Baseline</i> und die anschließende radiologische Bewertung, wie z. B. das Ansprechen gemäß RECIST 1.1, beeinflussen würde. <li data-bbox="719 1503 1359 1653">• Überarbeitung des Einschlusskriteriums 17, sodass Patienten, die Transfusionen benötigen, teilnahmeberechtigt sind, wenn sie nach der Transfusion einen Hämoglobinwert von ≥ 9 g/dl nach der Transfusion aufweisen.

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p><u>Begründung:</u> Ermöglichung der Patienten, die Transfusionen benötigen, an der Studie teilzunehmen, wenn sie nach der Transfusion einen angemessenen Hämoglobinwert aufweisen. Bei Patienten mit fortgeschrittenem Karzinom des Magens oder GEJ kommt es häufig zu einem langsamen und/oder intermittierenden geringfügigen Blutverlust, der klinisch durch gelegentliche Transfusionen als Standardbehandlung behandelt wird. Es besteht ein geringes Sicherheitsrisiko für die Aufnahme solcher Patienten. Ausschlusskriterium 10 stellt sicher, dass Patienten mit erheblichen Magenblutungen und/oder unbehandelten Magengeschwüren von der Studienteilnahme ausgeschlossen werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Ausschlusskriterien wurden wie folgt geändert: <ul style="list-style-type: none"> ○ Ausschlusskriterium 2: Überarbeitung, sodass Patienten nicht teilnahmeberechtigt sind, wenn sie eine Strahlentherapie ≤ 14 Tage vor der Randomisierung erhalten haben und sich nicht von einer damit verbundenen Toxizität erholt haben, im Gegensatz zu den zuvor angegebenen ≥ 28 Tagen. Die zusätzliche Information, dass Patienten, die eine palliative Strahlentherapie für periphere Knochenmetastasen ≥ 14 Tage vor der ersten Dosis der Studienbehandlung erhalten und sich von allen akuten Toxizitäten erholt haben, teilnahmeberechtigt sind, wurde gestrichen. ○ Ausschlusskriterium 3: Überarbeitung, sodass Patienten, die systemische Kortikosteroide als Prämedikation für die Verwendung von Kontrastmitteln in der radiologischen Bildgebung erhalten, teilnahmeberechtigt sind. ○ Ausschlusskriterium 4: Überarbeitung, sodass Patienten, die innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung andere Prüfpräparate oder Produkte erhalten haben, ausgeschlossen werden, im Gegensatz zur ersten Dosis der Studienbehandlung, wie zuvor angegeben. ○ Die Formulierung in Ausschlusskriterium 9 für anhaltendes/wiederkehrendes Erbrechen wurde dahingehend präzisiert, dass es sich um Patienten mit partiellem Magenausgangssyndrom handelt. ○ Die Formulierung in Ausschlusskriterium 10 zu Magenblutungen wurde dahingehend präzisiert, dass signifikante Blutungen und/oder unbehandelte Geschwüre die Teilnahme an der Studie nach Ermessen des Prüfarztes ausschließen.

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Ausschlusskriterium 11: Überarbeitung mit dem Hinweis, dass ein <i>Screening</i> auf eine Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder eine bekannte aktive Hepatitis-B- (positives HBs-Ag) oder -C-Infektion gemäß den lokalen Anforderungen durchgeführt werden sollte. Auch Patienten mit positiver Hepatitis-C-Virus (HCV)-Serologie oder Probanden, die gegen HCV behandelt werden und deren Viruslast nicht nachweisbar ist, sind teilnahmeberechtigt. ○ Ausschlusskriterium 12: Überarbeitung, sodass Patienten mit einer aktiven Autoimmunerkrankung, die innerhalb von drei Monaten vor der Randomisierung eine systemische Behandlung erforderten, ausgeschlossen werden, statt wie zuvor angegeben zwei Jahre. ○ Ausschlusskriterium 13: Überarbeitung, sodass Patienten mit einer aktiven Infektion, die eine systemische Therapie erfordert und die innerhalb von 7 Tagen vor der Randomisierung nicht vollständig abgeklungen ist, ausgeschlossen werden, statt wie bisher 14 Tage. ○ Ausschlusskriterium 14: Überarbeitung, sodass Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz innerhalb von sechs Monaten vor der Randomisierung ausgeschlossen werden, anstatt wie zuvor angegeben innerhalb von sechs Monaten vor der ersten Dosis der Studienbehandlung. Patienten mit Herzrhythmusstörungen, die seit > 1 Monat vor der Randomisierung Medikamente gegen Herzrhythmusstörungen benötigen, sind ausgeschlossen, im Gegensatz zu > 1 Monat vor der ersten Dosis der Studienbehandlung, wie zuvor angegeben. ○ Ausschlusskriterium 15: Überarbeitung, sodass Patienten mit Metastasen des zentralen Nervensystems (ZNS) und/oder karzinomatöse Meningitis haben, ausgeschlossen werden, wenn dies eine Folge eines Magen-/Gebärmutterhalskarzinoms ist. ○ Ausschlusskriterium 17: Überarbeitung, sodass Patienten die einen größeren chirurgischen Eingriff ≤ 28 Tage (oder sich innerhalb von ≤ 14 Tagen vor der Randomisierung nicht vollständig von der Operation erholt haben) ausgeschlossen sind, im Gegensatz zur ersten Dosis der Studienbehandlung, wie zuvor angegeben. <p><u>Begründung:</u> Diese Änderungen wurden vorgenommen, um die Auswahlkriterien für die Studienteilnahme weiter zu verfeinern.</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Ausschlusskriterium 2: Die Verkürzung des Zeitfensters der letzten Strahlentherapie von 28 auf 14 Tage ermöglicht einen schnelleren Beginn der systemischen Therapie. Die Auswirkungen der lokalen Strahlentherapie sind in der Regel innerhalb von 14 Tagen abgeklungen. Ausschlusskriterium 2 verlangt jedoch, dass sich die Patienten von allen damit verbundenen Toxizitäten erholen müssen, um den Ausschluss von Patienten zu gewährleisten, bei denen die damit verbundenen Toxizitäten länger als das Zeitfenster von 14 Tagen seit der letzten Strahlentherapie andauern. ○ Ausschlusskriterium 3: Ermöglichung der Verwendung systemischer Kortikosteroide speziell als Prämedikation für die Verwendung von Kontrastmitteln in der radiologischen Bildgebung. Diese begrenzte Verwendung systemischer Kortikosteroide wird wahrscheinlich nicht die Wirksamkeit des Studienmedikaments beeinflussen. ○ Ausschlusskriterien 4, 14 und 17: Alle Bestätigungen der Zulassungskriterien sollen zum Zeitpunkt der Randomisierung vorliegen, bevor die erste Dosis des Studienmedikaments verabreicht wird. ○ Ausschlusskriterium 9: Aufnahme von Patienten mit partieller Magenausgangsobstruktion, die nicht an anhaltendem/wiederkehrendem Erbrechen leiden. Diese Patienten sind in der Lage, das Schlucken von Capecitabin zu tolerieren und müssen nicht von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen werden. ○ Ausschlusskriterium 10: Aufnahme von Patienten ohne signifikante Magenblutung sowie von Patienten mit behandelten Magengeschwüren. Diese Patienten sind klinisch stabil und können gefahrlos an der Studie teilnehmen. ○ Ausschlusskriterium 11: Ermöglichung eines <i>Screenings</i> auf HIV, Hepatitis B oder Hepatitis C gemäß den lokalen Anforderungen, so dass die Studienzentren/-regionen die lokalen Anforderungen für ein <i>Screening</i> auf diese Krankheiten erfüllen können. In anderen Studienzentren/-regionen ist ein <i>Screening</i> auf diese Erkrankungen nicht vorgeschrieben. Aufnahme von Patienten mit positivem HCV-Serologie-, aber negativem HCV-RNA-Test sowie von Patienten, die gegen HCV behandelt werden und deren Viruslast nicht nachweisbar ist, da bei diesen Patienten das Risiko eines HCV-Rezidivs unter der Studienbehandlung sehr gering ist und sie sicher an der Studie teilnehmen können.

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Ausschlusskriterium 12: Die Auswirkungen einer systemischen Behandlung von Autoimmunerkrankheiten sollten innerhalb von drei Monaten abgeklungen sein und die Wirksamkeit des Studienmedikaments nicht beeinträchtigen. ○ Ausschlusskriterium 13: Ein Zeitfenster von sieben Tagen ist ausreichend, um zu bestätigen, dass eine aktive Infektion, die eine systemische Therapie erfordert, abgeklungen ist. ○ Ausschlusskriterium 15: Es soll festgelegt werden, dass die ZNS-Metastasen und/oder die karzinomatöse Meningitis spezifisch mit einem Magen-/Gebärmutterhalskarzinom zusammenhängen müssen. <ul style="list-style-type: none"> ● Aktualisierung der Screening-Labortests, sodass die Eignung der Patienten auf der Grundlage von zentralen und/oder lokalen Labortests bestimmt wird. Falls eine erneute Untersuchung erforderlich ist, werden die lokalen Labors genutzt, ohne dass eine zusätzliche Probenentnahme für die Einreichung im zentralen Labor erforderlich ist. Es wurde eine Formulierung hinzugefügt, die ab Zyklus 2 die Entnahme von Laborproben bis zu 48 Stunden vor Beginn der Studienbehandlung erlaubt. <u>Begründung:</u> Verwendung lokaler Labordaten für die Beurteilung der Eignung, um die Randomisierung und den Beginn der Behandlung in dieser Patientengruppe zu beschleunigen. Verringerung doppelter Probenahmen, wenn eine erneute Untersuchung erforderlich ist. Angleichung des Zeitfensters für die Sammlung von Labordaten an andere Studienbeurteilungen vor der Behandlung ab Zyklus 2. ● Reduzierung der Zeitpunkte für die Vitalparameter wie folgt: Streichen der C2D1-Bewertung; Messung der Vitalparameter bei den C1D1-Bewertungen alle 30 (± 10) Minuten, im Gegensatz zu den zuvor angegebenen 15 (± 5) Minuten; und Messung der Vitalparameter bei nachfolgenden Zolbetuximab/Placebo-Infusionen alle 60 (± 10) Minuten statt wie bisher alle 30 (± 10) Minuten, wenn während der C1D1-Zolbetuximab/Placebo-Infusion oder während des C1D1-Beobachtungszeitraums nach der Infusion keine AE ≥ Grad 2 beobachtet wurden.

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p><u>Begründung:</u> Die Zeitintervalle für die Überprüfung der Vitalzeichen wurden auf der Grundlage einer Überprüfung der verfügbaren Vitalzeichendaten aus laufenden und abgeschlossenen klinischen Studien reduziert. Diese Überprüfung ergab, dass klinisch bedeutsame Veränderungen der Vitalparameter durch Vitalparameterkontrollen in den vorgeschlagenen Zeitabständen hätten erkannt werden können.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen eines Urin-Schwangerschaftstests für sechs Monate nach Abschluss der Studienbehandlung, um den Anforderungen der örtlichen Gesundheitsbehörde zu entsprechen. <p><u>Begründung:</u> Diese Änderung beruht auf der Rückmeldung der örtlichen Gesundheitsbehörde, die eine zusätzliche Nachuntersuchung auf Schwangerschaft im Urin fordert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Einleitung wurde mit Daten aus den neuesten klinischen Studien aktualisiert, einschließlich der wichtigsten Sicherheitsinformationen und der Risiko-Nutzen-Bewertung. • Diese Änderungen wurden vorgenommen, um das Protokoll an die neueste Version der Prüfarztbroschüre anzupassen. • Hinzufügen eines Sicherheitshinweises zum Absetzen von Zolbetuximab/Placebo bei Verdacht auf posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES). Die PRES-Diagnose muss durch Bildgebung des Gehirns, vorzugsweise durch Magnetresonanztomographie (MRT), bestätigt werden. <p>Die folgenden Änderungen wurden für nicht-hämatologische und hämatologische Toxizitäten vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Für Erbrechen des Grades 2 wurde hinzugefügt, dass, wenn die Infusion aufgrund von Erbrechen des Grades 3 unterbrochen werden muss, die Infusion so lange unterbrochen werden sollte, bis das Erbrechen auf \leq Grad 1 zurückgeht. ○ Übelkeit des Grades 4 ist in den <i>Common Terminology Criteria For Adverse Events</i> v4.03 nicht definiert. Wenn der Prüfarzt die Übelkeit als Grad 4 einstuft, wird sie gemäß dem lokalen Behandlungsstandard behandelt. ○ Bei Neutropenie des Grades 2 und Thrombozytopenie des Grades 2 ist die Infusion von Zolbetuximab im Falle einer Neutropenie fortzusetzen. Wenn die Behandlung aufgrund einer Neutropenie \geq Grad 3 unterbrochen wird, wird die Behandlung so lange unterbrochen, bis sich die absolute Neutrophilenzahl auf \leq Grad 1 verbessert.

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Wird die Behandlung bei Neutropenie, febriler Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie unterbrochen, so ist sie mit einer Verzögerung von mehr als 28 Tagen ab dem Zeitpunkt, zu dem die nächste Studienbehandlung verabreicht werden sollte, abzubrechen. <p><u>Begründung:</u> Um die Wahrscheinlichkeit zu verringern, dass das Studienmedikament bei Verdacht auf PRES fortgesetzt wird, basierend auf einem Bericht eines Falls zu PRES bei einem Patienten, der in einer laufenden klinischen Studie eine Zolbetuximab-Monotherapie erhielt. Ein möglicher kausaler Zusammenhang mit dem Studienmedikament konnte in diesem Fall nicht ausgeschlossen werden.</p> <p>Für nicht-hämatologische und hämatologische Toxizitäten gelten die folgenden Begründungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Erbrechen des Grades 2 - um eine Fortsetzung der Infusion bei Erbrechen des Grades 2 zu ermöglichen, es sei denn, der Patient erholt sich von Erbrechen des Grades 3; in diesem Fall sollte die Infusion so lange unterbrochen werden, bis das Erbrechen auf \leq Grad 1 zurückgeht. ○ Übelkeit des Grades 4 - Spezifizierung, dass Übelkeit des Grades 4 in CTCAE v4.03 nicht definiert ist; wenn jedoch der Schweregrad eines Übelkeitsereignisses vom Prüfarzt als Grad 4 eingeschätzt wird, sollte die Behandlung gemäß dem lokalen Behandlungsstandard erfolgen. ○ Neutropenie des Grades 2 oder Thrombozytopenie des Grades 2 - um die Fortsetzung der Infusion bei Ereignissen des Grades 2 zu ermöglichen, es sei denn, der Patient erholt sich von einem Ereignis des Grades 3; in diesem Fall sollte die Infusion so lange unterbrochen werden, bis das Ereignis auf \leq Grad 1 zurückgeht. ○ Definition des Zeitfensters für den Abbruch der Zolbetuximab/Placebo- oder mFOLFOX6-Behandlung bei hämatologischer Toxizität.

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Zu den nicht-substanziellen Protokolländerungen gehörten kleinere administrative Änderungen, einschließlich der Kontaktangaben des wichtigsten Studienpersonals, Abkürzungen, Tippfehler, Format, Nummerierung und Konsistenz des gesamten Protokolls sowie Aktualisierungen zur Infusionsrate von Zolbetuximab, Leitlinien zur Einnahme von mFOLFOX6, Aktualisierungen zu den Details zur Behandlung mit Oxaliplatin, des Zeitpunkts des Elektrokardiogramms, der Fortführung der Behandlung mit Zolbetuximab nach Absetzen von mFOLFOX6, der Begleitmedikation, des Zeitpunktes der <i>Screening</i>-Bildgebung, des Zeitpunktes der elektronischen klinischen Ergebnisbeurteilung, des Beobachtungszeitraum nach der Infusion und infusionsbedingte Reaktionen, der Erfassung von unerwünschten Ereignissen und der Interimsanalyse.</p> <p>Nicht-substanzielles Amendment 1</p> <p>Die wichtigsten Änderungen des nicht-substanziellen Amendments 1 vom 06. Januar 2021 sind im Folgenden zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lockerung der Anforderungen an die Reihenfolge der Verabreichung, so dass Zolbetuximab/Placebo vor der Chemotherapie verabreicht werden konnte. <u>Begründung:</u> Es sind keine signifikanten Auswirkungen auf die Sicherheit der Patienten durch die Reihenfolge der Verabreichung der Dosierung zu erwarten. • Klarstellung, dass die Dosisanpassung unabhängig von einem Zusammenhang mit der Medikation erfolgen muss. <u>Begründung:</u> Es wurde eine Erklärung hinzugefügt, um das Verständnis der Anwendung von Dosisänderungen unabhängig von der Kausalität zu erleichtern. • Klarstellung, dass Zytokine/Chemokine/Tryptase zentral gesammelt werden müssen. <u>Begründung:</u> Zum besseren Verständnis der erforderlichen Laboruntersuchungen, wenn die Kriterien für infusionsbedingte Reaktionen erfüllt sind. • Die Laborentnahme im 48-Stunden-Fenster von Zyklus 1 Tag 1 wurde geändert, sodass diese im Zyklus 1 Tag 1 beginnt. <u>Begründung:</u> Diese Änderung wurde vorgenommen, um ein klinisch sinnvolles Zeitfenster für die Laborbestimmung vor der Dosierung festzulegen. • Die Erfassung von unerwünschten Ereignissen soll zum Zeitpunkt der vollständigen Einverständnis-erklärung beginnen.

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p><u>Begründung:</u> Klarstellung, dass die Erfassung von unerwünschten Ereignissen und Begleitmedikation zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der vollständigen Einverständniserklärung beginnen muss, im Gegensatz zur Unterzeichnung der Einverständniserklärung für das Teil-Screening.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klargestellung, dass die ePROs-Bewertungen nur für Zolbetuximab/Placebo-Visiten vorgenommen werden müssen, wenn mFOLFOX6-Komponenten zu einem anderen Zeitpunkt abgesetzt werden. <p><u>Begründung:</u> Klarstellung, dass die ePROs-Bewertungen nur bei den Zolbetuximab/Placebo-Behandlungsvisiten vorgenommen werden müssen, nicht aber an mFOLFOX6-Behandlungstagen, wenn diese nicht separat durchgeführt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung des Zeitfensters für die 30-tägige Sicherheitsbeobachtung von + 7 Tage auf \pm 7 Tage. <p><u>Begründung:</u> Festlegung eines größeren Zeitfensters für die 30-Tage-Sicherheits-Follow-up-Visite und Angleichung an das Zeitfenster für die 90-Tage-Sicherheits-Follow-up-Visite.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angepasste Einschränkungen für die mFOLFOX6-Dosis-Re-Eskalation nach einer Dosisanpassung aufgrund von Arzneimittel-bedingten unerwünschten Ereignissen. <p><u>Begründung:</u> Es wird nicht empfohlen, die mFOLFOX6-Dosis zu erhöhen, wenn das unerwünschte Ereignis mit mFOLFOX6 zusammenhängt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Präzisierung der Abbruchkriterien und Dosierungsanweisungen für Zolbetuximab/Placebo und Chemotherapie, wenn mehr als 28 Tage bis zur nächsten geplanten Dosis vergehen. <p><u>Begründung:</u> Zum besseren Verständnis der Studienanforderungen für das Absetzen in Bezug auf die Dauer der Dosisunterbrechung.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Hinweis auf die maximale Anzahl der zulässigen Oxaliplatin-Dosen wurde zur Verdeutlichung hinzugefügt. <p><u>Begründung:</u> Hervorhebung der maximalen Anzahl an Oxaliplatin-Behandlungen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • In den Hinweisen zur Behandlung von Übelkeit/Erbrechen wurde die Anweisung hinzugefügt, die Infusionsrate zu verringern. <p><u>Begründung:</u> Zusätzliche Hinweise zum Umgang mit häufigen unerwünschten Ereignissen, die während der Infusion des Studienmedikaments beobachtet werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Präzisierung des Zeitpunkts der Zolbetuximab-Infusion.

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p><u>Begründung:</u> Der maximale Infusionszeitrahmen wurde entfernt, um ihn an die überarbeiteten Stabilitätsanforderungen für Zolbetuximab in der Prüfarztbroschüre anzupassen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Zeitplan für die eCOA-Fragebögen wurde aktualisiert, so dass sie an Tag 1 und Tag 22 jedes Zyklus ausgefüllt werden. <p><u>Begründung:</u> Die Beschreibung in den Fußnoten wurde aktualisiert, um den Tag 22 jedes Zyklus für die eCOA-Bewertungen einzubeziehen, damit sie mit dem Zeitplan der Tabelle für die Beurteilung übereinstimmen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung, dass die Visiten zu Tag 15 und Tag 29 nicht erforderlich sind, wenn 5-FU nach Zyklus 5 nicht fortgesetzt wird. <p><u>Begründung:</u> Klarstellung, dass bei Absetzen aller Komponenten von mFOLFOX6 Visiten nur zu Tag 15 und Tag 22 für die Zolbetuximab/Placebo-Dosierung durchgeführt werden müssen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Abschnitte zu nicht erlaubten Behandlungen und Vorsichtsmaßnahmen bei gleichzeitiger Gabe wurden korrigiert, um eine einheitliche Darstellung im gesamten Dokument zu gewährleisten. <p><u>Begründung:</u> Sicherstellung, dass gleiche Abschnitte im gesamten Prüfplan sprachlich übereinstimmen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 12.9 wurde hinzugefügt, um akzeptierte alternative Verfahren anzuwenden, wenn Standardverfahren nicht eingehalten werden können. <p><u>Begründung:</u> Beschreibung der vorrangig zu verwendenden Verfahren und alternativen Methoden zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit im Falle von Störungen des Studienbetriebs in den Studienzentren.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen eines Hinweises auf eine mögliche COVID-19-Impfung. <p><u>Begründung:</u> Hinzufügen eines Textabschnittes als Anleitung für Fälle, in denen ein Lebendimpfstoff zur COVID-19-Prävention benötigt wird.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angepasste Dosisänderung nach akuter laryngopharyngealer Dysästhesie. <p><u>Begründung:</u> Für mehr Klarheit im Umgang mit unerwünschten Ereignissen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusätzliche Angaben über die Natriumchlorid-Injektion zur Verwendung als Placebo. <p><u>Begründung:</u> Erläuterung der Verwendung von 0,9 %-iger Natriumchlorid-Injektion für beide Behandlungsarme und der Beschaffung durch die Studienzentren.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kleinere Änderungen administrativer Art (z. B. Tippfehler, Format, Nummerierung und Konsistenz im gesamten Protokoll).

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p><u>Begründung:</u> Klarstellung des Protokolls und Gewährleistung eines vollständigen Verständnisses der Studienverfahren.</p> <p>Substanzielles Amendment 3 (länderspezifisch für China)</p> <p>Die wichtigsten Änderungen des länderspezifischen substanziellen Amendments 3 vom 29. August 2019 sind im Folgenden zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung des Einschlusskriteriums 14, um zu präzisieren, dass der Patient ein bekanntes HER2-negatives Karzinom des Magens oder GEJ aufweist. <u>Begründung:</u> Prüfarzte in China ziehen den bekannten HER2-Status heran, um die Teilnahmeberechtigung zu bestimmen, da HER2 bei fortgeschrittenem Magenkarzinom in China routinemäßig als Standardbehandlung getestet wird. • Der Gewebebedarf wurde auf fünf formalinfixierte, paraffineingebettete (FFPE) ungefärbte Objektträger reduziert. Die Option, FFPE-Tumorgewebeblöcke einzureichen, wurde gestrichen. Die Option für zentrale HER2-Tests wurde gestrichen. <u>Begründung:</u> Zur Verringerung der Belastung der Patienten in China, wurde der Gewebebedarf auf fünf Objektträger beschränkt, was die Mindestanzahl ist, die für einen zentralen Test auf den Biomarker CLDN18.2 benötigt wird, um die Teilnahmeberechtigung zu bestimmen. Die Verringerung der erforderlichen Anzahl von FFPE-Objektträgern ist das Ergebnis der Abschaffung der zentralen Untersuchung und HER2-Tests. Die Prüfarzte in China werden sich auf den bekannten HER2-Status verlassen, um die Studienteilnahme zu bestimmen, da HER2 in China routinemäßig als Standardbehandlung bei fortgeschrittenem Magenkarzinom getestet wird. Die Streichung der Einsendung eines FFPE-Tumorgewebeblocks an das Zentrallabor spiegelt die lokalen Anforderungen des Standorts wider, die den Versand von Gewebeblöcken außerhalb des Krankenhauses einschränken. • Die Entnahme und Analyse von explorativen Biomarker-Proben, optionalen PGx- und Postprogressions-Tumorproben wurden aus dem Protokoll gestrichen. Das Protokoll wurde aktualisiert, um den Hinweis auf die Untersuchung und Analyse dieser Proben zu entfernen. Zu den explorativen Zielkriterien/Endpunkten wird ein Hinweis hinzugefügt, dass genomische und explorative Biomarker-Tests nicht an Proben von Patienten in China durchgeführt werden.

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p><u>Begründung:</u> Zur Verringerung der Belastung der Patienten in China, wurden die explorativen Biomarker-Proben, das optionale PGx und die Tests mit Tumorproben nach der Progression gestrichen. Dadurch verringert sich die Anzahl der Objektträger und Blutproben, die für die Einreichung im Zentrallabor erforderlich sind.</p> <p>Zu den nicht-substanziellen Protokolländerungen gehörten kleinere administrative Änderungen, einschließlich der Kontaktangaben des wichtigsten Studienpersonals, Abkürzungen, Tippfehler, Format, Nummerierung und Konsistenz des gesamten Protokolls sowie die Hinzunahme China-spezifischer Informationen, Aktualisierung der Vorabgenehmigung des Sponsors für eine Biopsie zur Erfüllung der Zulassungsvoraussetzungen, Änderung der Anforderungen für zentrale Labortests und Aktualisierung der Gesamtblutmenge.</p> <p>Nicht-substanzielles Amendment 2 (länderspezifisch für China)</p> <p>Die wichtigsten Änderungen des nicht-substanziellen Amendments 2 vom 11. Januar 2021 sind im Folgenden zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lockerung der Anforderungen an die Reihenfolge der Verabreichung, so dass Zolbetuximab/Placebo vor der Chemotherapie verabreicht werden konnte. <u>Begründung:</u> Es sind keine signifikanten Auswirkungen auf die Sicherheit der Patienten durch die Reihenfolge der Verabreichung der Dosierung zu erwarten. • Klarstellung, dass die Dosisanpassung unabhängig von einem Zusammenhang mit der Medikation erfolgen muss. <u>Begründung:</u> Es wurde eine Erklärung hinzugefügt, um das Verständnis der Anwendung von Dosisänderungen unabhängig von der Kausalität zu erleichtern. • Klarstellung, dass Zytokine/Chemokine/Tryptase zentral gesammelt werden müssen. <u>Begründung:</u> Zum besseren Verständnis der erforderlichen Laboruntersuchungen, wenn die Kriterien für infusionsbedingte Reaktionen erfüllt sind. • Die Laborentnahme im 48-Stunden-Fenster von Zyklus 1 Tag 1 wurde geändert, sodass diese im Zyklus 1 Tag 1 beginnt. <u>Begründung:</u> Diese Änderung wurde vorgenommen, um ein klinisch sinnvolles Zeitfenster für die Laborbestimmung vor der Dosierung festzulegen.

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="719 277 1356 365">• Die Erfassung von unerwünschten Ereignissen soll zum Zeitpunkt der vollständigen Einverständniserklärung beginnen. <u>Begründung:</u> Klarstellung, dass die Erfassung von unerwünschten Ereignissen und Begleitmedikation zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der vollständigen Einverständniserklärung beginnen muss, im Gegensatz zur Unterzeichnung der Einverständniserklärung für das Teil-Screening. <li data-bbox="719 568 1356 689">• Klargestellung, dass die ePROs-Bewertungen nur für Zolbetuximab/Placebo-Visiten vorgenommen werden müssen, wenn mFOLFOX6-Komponenten zu einem anderen Zeitpunkt abgesetzt werden. <u>Begründung:</u> Klarstellung, dass die eCOA-Bewertungen der Studie werden nur bei der Behandlung mit Zolbetuximab/Placebo, am Ende der Behandlung sowie bei den 30- und 90-tägigen Sicherheitsnachuntersuchungen erhoben werden. <li data-bbox="719 864 1356 920">• Aktualisierung des Zeitfensters für die 30-tägige Sicherheitsbeobachtung von + 7 Tage auf ± 7 Tage. <u>Begründung:</u> Festlegung eines größeren Zeitfensters für die 30-Tage-Sicherheits-Follow-up-Visite und Angleichung an das Zeitfenster für die 90-Tage-Sicherheits-Follow-up-Visite. <li data-bbox="719 1066 1356 1184">• Angepasste Einschränkungen für die mFOLFOX6-Dosis-Re-Eskalation nach einer Dosisanpassung aufgrund von Arzneimittel-bedingten unerwünschten Ereignissen. <u>Begründung:</u> Es wird nicht empfohlen, die mFOLFOX6-Dosis zu erhöhen, wenn das unerwünschte Ereignis mit mFOLFOX6 zusammenhängt. <li data-bbox="719 1330 1356 1451">• Präzisierung der Abbruchkriterien und Dosierungsanweisungen für Zolbetuximab/Placebo und Chemotherapie, wenn mehr als 28 Tage bis zur nächsten geplanten Dosis vergehen. <u>Begründung:</u> Zum besseren Verständnis der Studienanforderungen für das Absetzen in Bezug auf die Dauer der Dosisunterbrechung. <li data-bbox="719 1559 1356 1646">• Der Hinweis auf die maximale Anzahl der zulässigen Oxaliplatin-Dosen wurde zur Verdeutlichung hinzugefügt. <u>Begründung:</u> Hervorhebung der maximalen Anzahl an Oxaliplatin-Behandlungen. <li data-bbox="719 1731 1356 1818">• In den Hinweisen zur Behandlung von Übelkeit/Erbrechen wurde die Anweisung hinzugefügt, die Infusionsrate zu verringern. <u>Begründung:</u> Zusätzliche Hinweise zum Umgang mit häufigen unerwünschten Ereignissen, die während der Infusion des Studienmedikaments beobachtet werden. <li data-bbox="719 1926 1356 1982">• Präzisierung des Zeitpunkts der Zolbetuximab-Infusion.

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p><u>Begründung:</u> Der maximale Infusionszeitrahmen wurde entfernt, um ihn an die überarbeiteten Stabilitätsanforderungen für Zolbetuximab in der Prüfarztbroschüre anzupassen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Zeitplan für die eCOA-Fragebögen wurde aktualisiert, so dass sie an Tag 1 und Tag 22 jedes Zyklus ausgefüllt werden. <p><u>Begründung:</u> Die Beschreibung in den Fußnoten wurde aktualisiert, um den Tag 22 jedes Zyklus für die eCOA-Bewertungen einzubeziehen, damit sie mit dem Zeitplan der Tabelle für die Beurteilung übereinstimmen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung, dass die Visiten zu Tag 15 und Tag 29 nicht erforderlich sind, wenn 5-FU nach Zyklus 5 nicht fortgesetzt wird. <p><u>Begründung:</u> Klarstellung, dass bei Absetzen aller Komponenten von mFOLFOX6 Visiten nur zu Tag 15 und Tag 22 für die Zolbetuximab/Placebo-Dosierung durchgeführt werden müssen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Abschnitte zu nicht erlaubten Behandlungen und Vorsichtsmaßnahmen bei gleichzeitiger Gabe wurden korrigiert, um eine einheitliche Darstellung im gesamten Dokument zu gewährleisten. <p><u>Begründung:</u> Sicherstellung, dass gleiche Abschnitte im gesamten Prüfplan sprachlich übereinstimmen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 12.8 wurde hinzugefügt, um akzeptierte alternative Verfahren anzuwenden, wenn Standardverfahren nicht eingehalten werden können. <p><u>Begründung:</u> Beschreibung der vorrangig zu verwendenden Verfahren und alternativen Methoden zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit im Falle von Störungen des Studienbetriebs in den Studienzentren.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen eines Hinweises auf eine mögliche COVID-19-Impfung. <p><u>Begründung:</u> Hinzufügen eines Textabschnittes als Anleitung für Fälle, in denen ein Lebendimpfstoff zur COVID-19-Prävention benötigt wird.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angepasste Dosisänderung nach akuter laryngopharyngealer Dysästhesie. <p><u>Begründung:</u> Für mehr Klarheit im Umgang mit unerwünschten Ereignissen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusätzliche Angaben über die Natriumchlorid-Injektion zur Verwendung als Placebo. <p><u>Begründung:</u> Erläuterung der Verwendung von 0,9 %-iger Natriumchlorid-Injektion für beide Behandlungsarme und der Beschaffung durch die Studienzentren.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kleinere Änderungen administrativer Art (z. B. Tippfehler, Format, Nummerierung und Konsistenz im gesamten Protokoll).

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p><u>Begründung:</u> Klarstellung des Protokolls und Gewährleistung eines vollständigen Verständnisses der Studienverfahren.</p> <p>Substanzielles Amendment 4</p> <p>Die wichtigsten Änderungen des substanziellen Amendments 4 vom 18. Oktober 2021 sind im Folgenden zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen von weiteren sekundären Endpunkten im Zusammenhang mit HEOR, einschließlich der Bestimmung der körperlichen Funktion, von Schmerzen und des globalen Gesundheitsstatus. <u>Begründung:</u> Nach Rücksprache mit der <i>Food and Drug Administration</i> (FDA) wurde ein wichtiger sekundärer Endpunkt für die Messung der Lebensqualität hinzugefügt, um die Wirkung von Zolbetuximab beim Adenokarzinom des Magens und des GEJ im Rahmen der Nutzenbewertung spezifischer zu untersuchen. • Die Anzahl der für die Interimsanalyse des Gesamtüberlebens erforderlichen PFS-Ereignisse wurde von 368 auf 300 Ereignisse reduziert. <u>Begründung:</u> Die Anzahl der erforderlichen PFS-Ereignisse wurde auf der Grundlage der Rekrutierungs- und Ereignisakkumulationsraten angepasst, um den Zeitpunkt der Primäranalyse mit einer ausreichenden Power (> 93 %) beizubehalten. • Patienten, die Oxaliplatin erhielten, durften keine Lebendimpfstoffe erhalten. <u>Begründung:</u> Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen bei Patienten, deren Immunsystem durch Chemotherapeutika geschwächt ist, kann zu schweren oder tödlichen Infektionen führen. • Das <i>Per Protocol (PP) Set</i> wurde aus dem Protokoll entfernt.

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p><u>Begründung:</u> Das PP-Set war definiert als Patienten, die die vorgegebenen Kriterien für den Studieneintritt und die Behandlung nicht erfüllen, sowie als Patienten, bei denen keine bildgebende Untersuchung durchgeführt wurde. Die Daten dieser Patienten lassen wahrscheinlich keine angemessene Bewertung der potenziellen Auswirkungen auf den Behandlungsnutzen zu, was möglicherweise zu einem Verzerrungsrisiko führt. Daher wurde die Robustheit des Behandlungsnutzens für den primären Endpunkt stattdessen durch Sensitivitätsanalysen unter Anwendung verschiedener Zensierungsregeln bewertet.</p> <p>Zu den nicht-substanziellen Protokolländerungen gehörten unter anderem kleinere administrative Änderungen (z. B. Tippfehler, Formatänderungen, Nummerierung, Liste der Abkürzungen, Konsistenz im gesamten Protokoll), Aktualisierung der Kontaktdaten des Sponsors, Angaben zum geplanten Studienende, Anleitungen bzgl. der Verwendung der Gabe der Antiemese, Anpassungen der Dauer der Kontrazeption nach Oxiplore, MRT Verwendung der CT- und MRT-Scans, Klarstellungen bei der Gabe der Antiemese, Anpassungen der Dauer der Kontrazeption nach Oxaliplatin, Klarstellung von Ein- und Ausschlusskriterien, Anpassung eines Zeitfensters für durchzuführende Tests vor der Behandlung, Verkürzung der Beobachtungsdauer für Vitalparameter nach der Behandlung, Vorgaben für die Dosismodifikationen für 5FU und Oxaliplatin, Klarstellung bei der Klassifizierung von UE und SUE, Klarstellung, dass keine Interimsanalyse für das <i>electronic Clinical Outcome Assessment</i> (eCOA) erfolgte und Verdeutlichung der Aufgaben des Sponsors.</p> <p>Substanzielles Amendment 5 (länderspezifisch für China)</p> <p>Die wichtigsten Änderungen des substanziellen Amendments 5 vom 18. Oktober 2021 sind im Folgenden zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen von weiteren sekundären Endpunkten im Zusammenhang mit HEOR, einschließlich der Bestimmung der körperlichen Funktion, Schmerzen und des Global Health Status. <p><u>Begründung:</u> Nach Rücksprache mit der FDA wurde ein wichtiger sekundärer Endpunkt für die Messung der Lebensqualität hinzugefügt, um die Wirkung von Zolbetuximab beim Adenokarzinom des Magens und des GEJ im Rahmen der Nutzenbewertung spezifischer zu untersuchen.</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="719 277 1359 367">• Die Anzahl der für die Interimsanalyse des Gesamtüberlebens erforderlichen PFS-Ereignisse wurde von 368 auf 300 Ereignisse reduziert. <u>Begründung:</u> Die Anzahl der erforderlichen PFS-Ereignisse wurde auf der Grundlage der Rekrutierungs- und Ereignisakkumulationsraten angepasst, um den Zeitpunkt der Primäranalyse mit einer ausreichenden Power (> 93 %) beizubehalten. <li data-bbox="719 555 1359 815">• Patienten, die Oxaliplatin erhielten, durften keine Lebendimpfstoffe erhalten. <u>Begründung:</u> Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen bei Patienten, deren Immunsystem durch Chemotherapeutika geschwächt ist, kann zu schweren oder tödlichen Infektionen führen. <li data-bbox="719 837 1359 1308">• Das <i>PP-Set</i> wurde aus dem Protokoll entfernt. <u>Begründung:</u> Das <i>PP-Set</i> war definiert als Patienten, die die vorgegebenen Kriterien für den Studieneintritt und die Behandlung nicht erfüllen, sowie als Patienten, bei denen keine bildgebende Untersuchung durchgeführt wurde. Die Daten dieser Patienten lassen wahrscheinlich keine angemessene Bewertung der potenziellen Auswirkungen auf den Behandlungsnutzen zu, was möglicherweise zu einem Verzerrungsrisiko führt. Daher wurde die Robustheit des Behandlungsnutzens für den primären Endpunkt stattdessen durch Sensitivitätsanalysen unter Anwendung verschiedener Zensierungsregeln bewertet. <p data-bbox="719 1361 1359 1420">Nicht-substanzielles Amendment 3 (länderspezifisch für Japan)</p> <p data-bbox="719 1442 1359 1532">Die wichtigsten Änderungen des nicht-substanziellen Amendments 3 vom 04. Oktober 2023 sind im Folgenden zusammengefasst:</p> <p data-bbox="719 1554 1359 1688">Für den Fall, dass Zolbetuximab für die Vermarktung zugelassen wird, wird die Studie als „<i>Phase 4 post-marketing study</i>“ in Übereinstimmung mit der <i>Good Post-marketing Study Practice</i> nach der Marktzulassung auf der Grundlage der zugelassenen Indikation fortgesetzt.</p> <p data-bbox="719 1711 1359 1890">Zu den nichtsubstanziellen Protokolländerungen gehörten kleinere administrative Änderungen (z. B. Tippfehler, Format, Nummerierung, Konsistenz im gesamten Protokoll), Aktualisierung von Kontaktdaten, Hinzunahme der Phase-IV-Studie in Japan und Aktualisierung von Informationen zur Sammlung von Sicherheitsdaten.</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Substanzielles Amendment 6</p> <p>Die wichtigsten Änderungen des substanziellen Amendments 6 vom 17. November 2023 sind im Folgenden zusammengefasst:</p> <p>In der Studie SPOTLIGHT wurden ausreichend Wirksamkeitsdaten erhoben; Das Protokoll wird dahingehend geändert, dass der Schwerpunkt auf der Erhebung der wesentlichen Sicherheitsdaten für den Zyklus 5+ und die Nachbeobachtungsphase liegt, um die Patienten und Prüfbereitschaften zu entlasten.</p> <p>Die substanziellen Protokolländerungen umfassten: die Entfernung des IRC, der Nachbeobachtungszeit, der Langzeit- und Überlebensnachbeobachtung, Änderung der 90-Tage-Sicherheitsnachbeobachtung in eine Telefonvisite, einschließlich UE/SUE-Erfassung, Durchführung der Bildgebung bei einem Arzt vor Ort statt zentral, Erfassung der Bildgebung nur vor Ort im eCRF, Durchführung der Laboruntersuchungen vor Ort statt zentral und von Urinalysen ab Zyklus 5+ nach klinischer Indikation, Entfernung aller folgenden eCOA ab Zyklus 5+ und allen Nachbeobachtungsuntersuchungen, Streichung der Pharmakokinetik (Serum) und ADA für Zolbetuximab / Placebo-Proben zu den Zeitpunkten der Nachbeobachtungsphase (Zolbetuximab/Placebo 30-Tage- und 90-Tage-Sicherheitsnachbeobachtung, Durchführung des EKG während der Sicherheitsnachbeobachtung „wie klinisch indiziert“ bei der 30-Tage-Sicherheitsnachbeobachtung durchgeführt, Entnahme von Biomarkerproben (Serum und Plasma) zur Nachbeobachtungsperiode (Zolbetuximab / Placebo Visite zum Behandlungsabbruch).</p> <p>Zu den nichtsubstanziellen Protokolländerungen gehörten Aktualisierung von Kontaktdaten, Verschiebung der Zusammenfassung der Änderungen von Appendix 13 nach Abschnitt IV und Korrektur des geplanten Studienzeitraums auf Ende Q2/2025.</p> <p>Nicht-substanzielles Amendment 4</p> <p>Die wichtigsten Änderungen des nicht-substanziellen Amendments 4 vom 20. Dezember 2023 sind im Folgenden zusammengefasst:</p> <p>Das Verfahren zur Entblindung des Prüfarztes wurde hinzugefügt, da in der Studie SPOTLIGHT genügend Wirksamkeitsdaten gesammelt wurden und die finale OS-Datenbank gesperrt wurde.</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		Zu den nichtsubstanziellen Protokolländerungen gehörten kleinere administrative Änderungen (z. B. Tippfehler, Format, Abschnitte, Nummerierung der Fußnote, Konsistenz im gesamten Protokoll), Aktualisierung von Kontaktdaten und Hinzunahme von Informationen zur Entblindung.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/ Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Abweichungen von den Einschlusskriterien waren nicht zulässig.</p> <p><i>Allgemeine Kriterien:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Eine vom <i>Institutional Review Board</i> (IRB) / <i>Independent Ethics Committee</i> (IEC) genehmigte schriftliche Einverständniserklärung und die Datenschutzbestimmungen gemäß nationaler Vorschriften (z. B. HIPAA-Autorisierung für US-Studienzentren) mussten vor allen studienbezogenen Verfahren vom Patienten oder seiner gesetzlichen Vertretung (falls zutreffend) eingeholt werden. 2. Der Patient war zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung gemäß den lokalen Vorschriften volljährig (z. B. ≥ 18 Jahre in den USA). 3. Der Patient erklärte sich bereit, während der Behandlung nicht an einer anderen Interventionsstudie teilzunehmen. 4. Weibliche Studienteilnehmerinnen waren teilnahmeberechtigt, wenn sie nicht schwanger waren (d. h. es lag ein negativer Serumschwangerschaftstest zum Zeitpunkt des <i>Screenings</i> vor; Studienteilnehmerinnen mit erhöhtem <i>serum beta human chorionic gonadotropin</i> (βhCG) und einem durch zusätzliche Tests nachgewiesenen negativen Schwangerschaftsstatus waren teilnahmeberechtigt) und mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllten: <ol style="list-style-type: none"> a. entweder im nicht-gebärfähigen Alter gemäß der Definition in Anhang 12.3 „Anforderungen an die Empfängnisverhütung“ waren b. oder weibliche Patienten im gebärfähigen Alter, die bereit waren, während des gesamten Behandlungszeitraums und für neun Monate nach der letzten Verabreichung von Oxaliplatin und sechs Monate nach der letzten Verabreichung aller anderen Studienmedikamente, die in Anhang 12.3 „Anforderungen an die Empfängnisverhütung“ definierten Richtlinien einzuhalten. 5. Zustimmung weiblicher Patienten, ab dem <i>Screening</i> und während des gesamten Studienzeitraums sowie

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>für sechs Monate nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation nicht zu stillen.</p> <ol style="list-style-type: none"> 6. Zustimmung weiblicher Patienten, ab dem <i>Screening</i> und während des gesamten Studienzeitraums sowie für neun Monate nach der letzten Verabreichung von Oxaliplatin und sechs Monate nach der letzten Verabreichung aller anderen Studienmedikamente keine Eizellen zu spenden. 7. Sexuell aktive männliche Patienten und deren weibliche Partnerinnen im gebärfähigen Alter mussten sich verpflichten, während des Behandlungszeitraums und für mindestens sechs Monate nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation eine Empfängnisverhütung gemäß Anhang 12.3 „Anforderungen an die Empfängnisverhütung“ anzuwenden. 8. Männliche Patienten durften ab dem <i>Screening</i> und während des gesamten Studienzeitraums sowie für sechs Monate nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation kein Sperma spenden. 9. Männliche Patienten mit einer schwangeren oder stillenden Partnerin mussten sich verpflichten, während des gesamten Studienzeitraums und bis sechs Monate nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation abstinent zu bleiben oder ein Kondom zu benutzen. <p><i>Krankheitsspezifische Kriterien:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 10. Der Patient hatte eine histologisch bestätigte Diagnose eines Adenokarzinoms des Magens oder des GEJ. 11. Der Patient hatte eine radiologisch bestätigte, lokal fortgeschrittene, inoperable oder metastasierte Erkrankung innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation. 12. Der Patient hatte eine radiologisch auswertbare Erkrankung (messbare und / oder nicht messbare Erkrankung gemäß <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> [RECIST] Version 1.1), die ≤ 28 Tage vor der Randomisierung lokal beurteilt wurde. Bei Patienten mit nur einer auswertbaren Läsion und einer vorangegangenen Strahlentherapie \leq drei Monate vor der Randomisierung musste die Läsion entweder außerhalb des Bereichs der vorangegangenen Strahlentherapie liegen oder eine dokumentierte Progression nach der Strahlentherapie aufweisen. 13. Der Tumor des Patienten exprimierte CLDN18.2 in ≥ 75 % der Tumorzellen und wies eine moderate bis starke membranöse Färbung anhand eines zentralen Immunhistochemie (IHC)-Tests auf.

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>14. Der Patient hatte einen HER2-negativen Tumor, beurteilt anhand lokaler oder zentraler Tests an einer Magen- oder GEJ-Tumorprobe.</p> <p><i>Physikalische oder Laborbefunde:</i></p> <p>15. ECOG-PS von 0 bis 1.</p> <p>16. Der Patient hatte nach Ansicht des Prüfarztes eine prognostizierte Lebenserwartung von \geq zwölf Wochen.</p> <p>17. Die Patienten mussten auf Grundlage der zentral oder lokal analysierten Labortests, die innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung gesammelt wurden, alle folgenden Kriterien erfüllen. Im Falle mehrerer Probenentnahmen innerhalb dieses Zeitraums sollte die letzte Probenentnahme mit verfügbaren Ergebnissen zur Bestimmung der Teilnahme an der Studie herangezogen werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> i. Hämoglobin (Hgb) \geq 9g/dL. Patienten, die Transfusionen benötigten, waren teilnahmeberechtigt, wenn der Hämoglobin-Wert nach der Transfusion \geq 9 g/dL betrug. j. Absolute Neutrophilenzahl (ANC) \geq $1,5 \times 10^9$ /L k. Thrombozytenzahl \geq 100×10^9 /L l. Albumin \geq 2,5 g/dL m. Gesamtbilirubin \leq 1,5 x des oberen Wertes des Normbereichs (ULN) ohne Lebermetastasen (oder $<$ 3,0 x ULN, wenn Lebermetastasen vorhanden waren) n. Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) \leq 2,5 x ULN ohne Lebermetastasen (oder \leq 5 x ULN, wenn Lebermetastasen vorhanden waren) o. Geschätzte Kreatinin-Clearance \geq 30 mL/min p. Prothrombinzeit (PT) / internationales normalisiertes Verhältnis (INR) und PTT 1,5 x ULN (außer bei Patienten, die eine Antikoagulationstherapie erhielten) <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <p>Abweichungen von den Ausschlusskriterien waren nicht zulässig.</p> <p>Patienten, die eine der folgenden Ausschlusskriterien vor der Aufnahme in die Studie erfüllten, waren nicht zur Studienteilnahme berechtigt:</p> <p><i>Verbotene Behandlungen oder Therapien:</i></p> <p>22. Der Patient hatte eine vorherige systemische Chemotherapie eines lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten Adenokarzinoms des Magens oder des GEJ erhalten. Der Patient durfte aber entweder eine neoadjuvante oder adjuvante</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Chemotherapie, Immuntherapie oder andere systemische Krebstherapien erhalten haben, sofern diese mindestens sechs Monate vor der Randomisierung abgeschlossen worden war. Der Patient durfte > 28 Tage vor der Randomisierung eine Behandlung mit pflanzlichen Arzneimitteln mit bekannter Antitumoraktivität erhalten haben.</p> <p>23. Der Patient hatte eine Strahlentherapie eines lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten Adenokarzinom des Magens oder des GEJ ≤ 14 Tage vor der Randomisierung erhalten und sich nicht von einer damit verbundenen Toxizität erholt.</p> <p>24. Der Patient hatte innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung eine systemische immunsuppressive Therapie, einschließlich systemischer Kortikosteroide, erhalten.</p> <p>Patienten, die eine physiologische Ersatzdosis von Hydrocortison oder dessen Äquivalent (definiert als bis zu 30 mg Hydrocortison pro Tag oder bis zu 10 mg Prednison pro Tag), eine Einzeldosis systemischer Kortikosteroide oder systemische Kortikosteroide als Prämedikation für die Verwendung von Kontrastmitteln in der radiologischen Bildgebung erhalten hatten, waren zugelassen.</p> <p>25. Der Patient hatte innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung andere Prüfpräparate oder <i>Devices</i> erhalten.</p> <p><i>Anamnese oder gleichzeitige Erkrankung:</i></p> <p>26. Der Patient hatte eine vorherige schwere allergische Reaktion oder Unverträglichkeit gegenüber bekannten Inhaltsstoffen von Zolbetuximab oder anderen monoklonalen Antikörpern, einschließlich humanisierter oder chimärer Antikörper.</p> <p>27. Der Patient hatte eine bekannte sofortige oder spätere Überempfindlichkeit, Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegen einen Bestandteil der Studienmedikation.</p> <p>28. Der Patient hatte bereits eine schwere allergische Reaktion oder Unverträglichkeit gegenüber einem Bestandteil von mFOLFOX6.</p> <p>29. Der Patient hatte einen bekannten DPD. Ein Screening auf DPD-Mangel sollte gemäß den lokalen Bestimmungen durchgeführt werden.</p> <p>30. Der Patient hatte ein vollständiges <i>Gastric Outlet Syndrom</i> oder ein partielles <i>Gastric Outlet Syndrom</i> mit anhaltendem oder wiederkehrendem Erbrechen.</p> <p>31. Der Patient hatte signifikante Magenblutungen und / oder unbehandelte Magengeschwüre, durch die</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes von der Teilnahme ausgeschlossen werden würde.</p> <p>32. Der Patient wies einen positiven Test auf eine HIV-Infektion oder eine bekannte aktive Hepatitis B (definiert als positives HBsAg) oder Hepatitis C-Infektion auf. Ein <i>Screening</i> auf diese Infektionen sollte gemäß den lokalen Bestimmungen durchgeführt werden.</p> <p>d. Bei Patienten, die negativ auf HBsAg, aber positiv auf HBcAb sind, wurde ein HB-DNA-Test durchgeführt. Ein positiver Test führte zum Ausschluss des Patienten.</p> <p>e. Patienten mit positiver Hepatitis-C-Virus (HCV)-Serologie, aber negativen HCV-RNA-Testergebnissen waren teilnahmeberechtigt.</p> <p>f. Patienten, die wegen HCV behandelt wurden und deren Viruslast nicht nachweisbar war, konnten eingeschlossen werden.</p> <p>33. Der Patient hatte eine aktive Autoimmunerkrankung, die innerhalb der letzten drei Monate vor der Randomisierung eine systemische Behandlung erforderte.</p> <p>34. Der Patient hatte eine aktive Infektion, die eine systemische Therapie erforderte und innerhalb von sieben Tagen vor der Randomisierung nicht vollständig abgeklungen war.</p> <p>35. Der Patient hatte eine signifikante kardiovaskuläre Erkrankung, einschließlich einer der folgenden Erkrankungen:</p> <p>f. Herzinsuffizienz (definiert als <i>New York Heart Association</i> Klasse III oder IV), Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, koronare Angioplastie, Stenting, koronare Bypass-Transplantation, zerebrovaskulärer Unfall oder hypertensive Krise innerhalb von sechs Monaten vor der Randomisierung.</p> <p>g. Klinisch signifikante ventrikuläre Arrhythmien in der Vorgeschichte (d. h. anhaltende ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern oder <i>Torsades de Pointes</i>)</p> <p>h. QTc-Intervall > 450 msec bei männlichen Patienten; QTc-Intervall > 470 msec bei weiblichen Patienten</p> <p>i. Kongenitales Long-QT-Syndrom in der (Familien-)Anamnese</p> <p>j. Herzrhythmusstörungen, die Antiarrhythmika erfordern (Patienten mit frequenzkontrolliertem Vorhofflimmern seit > 1 Monat vor der Randomisierung waren zugelassen)</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>36. Der Patient hatte in der Vergangenheit Metastasen des ZNS und / oder eine karzinomatöse Meningitis aufgrund des Magen-/ GEJ Karzinoms.</p> <p>37. Der Patient hatte eine bekannte periphere sensorische Neuropathie > Grad 1, es sei denn, das Fehlen der tiefen Sehnenreflexe war die einzige neurologische Anomalie.</p> <p>38. Der Patient hatte einen größeren chirurgischen Eingriff \leq 28 Tage vor der Randomisierung.</p> <p style="padding-left: 20px;">a. Der Patient war noch nicht vollständig von einem größeren chirurgischen Eingriff \leq 14 Tage vor der Randomisierung genesen.</p> <p>39. Der Patient litt an einer psychiatrischen Erkrankung oder einer sozialen Situation, die nach Einschätzung des Prüfarztes die Teilnahme an der Studie verhindern würde.</p> <p>40. Der Patient hatte eine andere bösartige Erkrankung, die nach dem klinischen Urteil des Prüfarztes eine Behandlung erforderlich machte.</p> <p>41. Der Patient litt gleichzeitig an einer Krankheit, Infektion oder einem komorbiden Zustand, der die Fähigkeit des Patienten zur Teilnahme an der Studie beeinträchtigte, den Patienten einem unangemessenen Risiko aussetzte oder der nach Ansicht des Prüfarztes die Interpretation der Daten erschwerte.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Diese multinationale, multizentrische Studie wurde an 232 Studienzentren in insgesamt 20 Ländern* durchgeführt: Australien (5); Belgien (10), Brasilien (12), Chile (4), China (8), Deutschland (11), Kanada (5), Kolumbien (6), Frankreich (13), Israel (6), Italien (18), Japan (15); Mexico (8), Peru (5), Polen (5) Spanien (13), Südkorea (8), Taiwan (7), UK (10) und USA (46).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>565 Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in einen von zwei Behandlungsarmen randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm A (Zolbetuximab in Kombination mit mFOLFOX6): 283 Patienten • Arm B (Placebo in Kombination mit mFOLFOX6): 282 Patienten <p>Die Studienteilnehmer erhielten die jeweiligen Behandlungen wie folgt: <u>Zolbetuximab / Placebo</u></p> <p>Die Patienten erhielten entweder Zolbetuximab oder Placebo als zweistündige intravenöse Infusion. Hinweise für eine Verlangsamung der Erstinfusion, um die Toxizität zu minimieren, können im Arzneibuch und in den Infusionsrichtlinien gefunden werden. Die Patienten erhielten an Zyklus 1 Tag 1 eine Initialdosis von</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>800 mg / m² Zolbetuximab bzw. Placebo, gefolgt von weiteren Gaben in einer Dosierung von 600 mg / m² alle drei Wochen ab Zyklus 1 Tag 22. Sollten sowohl Zolbetuximab bzw. Placebo als auch mFOLFOX6 während desselben Besuchs verabreicht werden, sollte Zolbetuximab bzw. Placebo vor mFOLFOX6 gegeben werden. Die Flussrate der Infusion wurde in der eCRF erfasst.</p> <p>Die intravenöse Infusion konnte unterbrochen oder verlangsamt werden, um die Toxizität zu kontrollieren.</p> <p><i>Dosismodifikationen für Zolbetuximab / Placebo:</i></p> <p>Eine Dosissteigerung oder Dosisreduktion für Zolbetuximab / Placebo war nicht zulässig. Eine Neuberechnung der Körperoberfläche sollte nur erfolgen, wenn sich das Gewicht seit der letzten Dosis um mindestens 10 % verändert hatte.</p> <p><i>Unterbrechung der Behandlung mit Zolbetuximab / Placebo oder dauerhafter Abbruch der Behandlung:</i></p> <p>Es gab ein zulässiges Zeitfenster von + 6 Kalendertagen für die Verabreichung von Zolbetuximab bzw. Placebo. Bei einer Verzögerung der Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo um sieben oder mehr Kalendertage sollte sie mit der nächsten geplanten mFOLFOX6-Behandlung verabreicht werden, die dann als Tag 1 des nächsten Zyklus galt. Der Zeitpunkt der nachfolgenden Dosen sollte anhand des Datums der letzten Verabreichung der Dosis geplant werden. Weitere Einzelheiten zur unvollständigen Dosierung waren dem Handbuch des Apothekers und den Infusionsrichtlinien zu entnehmen.</p> <p>Eine Verzögerung der Zolbetuximab bzw. Placebo-Behandlung für > 28 Tage ab dem Zeitpunkt, an dem die nächste Studienbehandlung geplant war (also > 49 Tage ab der letzten Dosis von Zolbetuximab bzw. Placebo) aufgrund einer ungeklärten Toxizität im Zusammenhang mit Zolbetuximab / Placebo führte zum Absetzen der Behandlung.</p> <p><i>Prämedikation mit Antiemetika:</i></p> <p>Eine antiemetische Prämedikation (prophylaktische Antiemetika) sollte vor jeder Behandlung mit der Studienmedikation verabreicht werden.</p> <p>Patienten unter Zolbetuximab mussten keine Prämedikation zur Vorbeugung von <i>Infusion Related Reactions</i> (IRR)s erhalten; die Patienten sollten jedoch engmaschig auf IRRs überwacht werden, um eine frühzeitige Erkennung und Behandlung zu ermöglichen.</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> • Antiemetische Prämedikation <ul style="list-style-type: none"> ○ Einleitung einer intravenösen antiemetischen Prämedikation vor der Behandlung oder ○ Beginn einer oralen antiemetischen Prämedikation mindestens 30 Minuten vor der Behandlung mit der Studienmedikation. • Wurden Zolbetuximab / Placebo und mFOLFOX6 zusammen verabreicht, sollte vor der Verabreichung von Zolbetuximab / Placebo eine antiemetische Prämedikation erfolgen. • Zur antiemetischen Prämedikation gemäß Studienprotokoll waren unter anderem folgende Wirkstoffgruppen empfohlen: <ul style="list-style-type: none"> ○ NK-1-Rezeptorblocker ○ 5-HT₃-Rezeptorblocker* <p>* Um das Risiko von <i>Torsades de Pointes</i> zu minimieren, sollten 5-HT₃-Blocker an Patienten mit bestehender oder sich möglicherweise entwickelnder QTc-Verlängerung, mit Vorsicht verabreicht werden.</p> <p>Kortikosteroide:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Auswirkungen von Kortikosteroiden auf die potenzielle Wirksamkeit von Zolbetuximab sind nicht bekannt. Daher sollten Kortikosteroiden als prophylaktisches Antiemetikum nach Möglichkeit vermieden oder minimiert werden. • Bei der ersten Gabe von Zolbetuximab / Placebo sollte die prophylaktische Anwendung von Kortikosteroiden vermieden werden. <p><u>mFOLFOX6</u></p> <p>Die Patienten erhielten bis zu zwölf Behandlungen mit mFOLFOX6 (oder Komponenten von mFOLFOX6, falls einige Komponenten aufgrund von Toxizität abgesetzt wurden) über vier oder mehr Zyklen (jeder Zyklus umfasste ungefähr 42 Tage). mFOLFOX6 wurde an den Tagen 1, 15 und 29 verabreicht. Nach zwölf Behandlungen konnten die Patienten nach Ermessen des Prüfarztes weiterhin 5-FU und Folinsäure erhalten, bis der Patient die Kriterien für den Abbruch der Studienbehandlung erfüllte. mFOLFOX6 (oder Komponenten) sollte nach Zolbetuximab / Placebo verabreicht werden, wenn beide Behandlungen am selben Tag stattfinden sollten (z. B. Zyklus 1 Tag 1, Zyklus 2 Tag 1 usw.).</p> <p>Die Behandlung bestand aus folgenden Komponenten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oxaliplatin: 85 mg / m² i. v. Infusion über zwei Stunden oder länger gemäß institutionellem Behandlungsstandard alle zwei Wochen für

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>vier Zyklen (3 Behandlungen pro Zyklus) für maximal zwölf Dosen. (vor jeder Oxaliplatin-Infusion [vor jeder antiemetischen Behandlung] und nach Abschluss jeder Oxaliplatin-Infusion musste ein EKG durchgeführt und vor Ort beurteilt werden. Das EKG sollte bis zu 48 Stunden vor und bis zu sechs Stunden nach jeder Oxaliplatin-Infusion durchgeführt werden. Die Verabreichung von Oxaliplatin und die Elektrolytwerte sollten bei Patienten mit Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und / oder Hypokalzämie Grad 1 oder 2 nach dem Ermessen des Prüfarztes gehandhabt werden).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Folinsäure: 400 mg / m² i. v. Infusion über zwei Stunden oder länger gemäß institutionellem Behandlungsstandard alle zwei Wochen für vier Zyklen (3 Behandlungen pro Zyklus). Die Behandlung mit Folinsäure konnte nach dem Ermessen des Prüfarztes über vier Zyklen hinaus fortgesetzt werden. <p><i>SPEZIFISCH FÜR JAPAN:</i> Levofolinat 200 mg / m² i. v. Infusion über zwei Stunden oder länger nach institutionellem Behandlungsstandard alle zwei Wochen für vier Zyklen. Die Behandlung mit Levofolinat konnte nach dem Ermessen des Prüfarztes über vier Zyklen hinaus fortgesetzt werden. Levofolinsäure konnte nach Ermessen des Prüfarztes in Übereinstimmung mit dem institutionellen Behandlungsstandard verabreicht werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5-FU-Bolus: 400 mg / m² i. v.-Bolus über fünf bis 15 Minuten oder nach institutionellem Behandlungsstandard alle zwei Wochen für vier Zyklen (3 Behandlungen pro Zyklus). Die Behandlung mit 5-FU konnte nach dem Ermessen des Prüfarztes über vier Zyklen hinaus fortgesetzt werden. • 5-FU-Infusion: 2400 mg / m² i. v. Infusion über 46 bis 48 Stunden oder nach institutionellem Behandlungsstandard alle zwei Wochen für vier Zyklen (drei Behandlungen pro Zyklus). Die Behandlung mit 5-FU konnte nach Ermessen des Prüfarztes über vier Zyklen hinaus fortgesetzt werden. <p><i>Dosismodifikationen für mFOLFOX6:</i></p> <p>Es gab ein zulässiges Zeitfenster von + sechs Kalendertagen für die Verabreichung von mFOLFOX6. Bei einer Verzögerung der Behandlung mit mFOLFOX6 um sieben oder mehr Kalendertage sollte mFOLFOX6 bei der nächsten geplanten Zolbetuximab / Placebo-Behandlung verabreicht werden, die dann als Tag 1 des nächsten Zyklus galt. Der Zeitpunkt</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>der nachfolgenden Dosen sollte anhand der vorausgegangenen Dosis festgelegt werden, unabhängig davon, welche Behandlung verabreicht wurde.</p> <p>Dosierung und Dosismodifikationen für jeden Wirkstoff (Oxaliplatin, Folinsäure, 5 FU) sollten auf der Grundlage des institutionellen Behandlungsstandards, der genehmigten Packungsbeilage, der Fachinformation oder der lokalen Produktinformationen des Herstellers sowie der im Folgenden aufgeführten allgemeinen Richtlinien erfolgen.</p> <p>Die erste Infusion von mFOLFOX6 sollte nicht modifiziert werden. Nach der Beurteilung der Verträglichkeit sollten Dosisanpassungen gemäß den Kriterien in Tabelle 5 des Studienprotokolls auf der Grundlage der maximalen hämatologischen oder nicht hämatologischen Toxizitätsdaten aus dem vorangegangenen Zyklus vorgenommen werden. Genauere Angaben zu den Kriterien sind Tabelle 6 und Tabelle 7 des Studienprotokolls zu entnehmen. Die Kriterien für eine Dosisreduktion bei Oxaliplatin-bedingter Neurotoxizität sind in Tabelle 8 des Studienprotokolls aufgeführt. Die Dosis jeder mFOLFOX6-Komponente konnte unabhängig von den anderen Komponenten auf Grundlage der beobachteten spezifischen Toxizitäten reduziert werden. Es wurde empfohlen, nicht mehr als zwei Dosisreduktionen pro Medikament und Patient vorzunehmen (siehe Tabelle 5 des Studienprotokolls). Eine Dosis Re-Eskalation wurde nach behandlungsbedingten UE nicht empfohlen. Eine Dosis Re-Eskalation von 5-FU war nach Ermessen des Prüfarztes zulässig, nachdem der Patient vier Zyklen oder zwölf Dosen mFOLFOX6 abgeschlossen und / oder Oxaliplatin dauerhaft abgesetzt hatte. War eine weitere Dosisreduktion über die Kriterien in Tabelle 5 des Studienprotokolls hinaus erforderlich, sollte die betroffene mFOLFOX6-Komponente abgesetzt werden.</p> <p>Sofern klinisch angemessen, konnten Patienten, bei denen aufgrund einer aufgetretenen Toxizität eine Verzögerung oder ein Abbruch der Behandlung mit mFOLFOX6 erforderlich war, weiterhin Zolbetuximab / Placebo erhalten. Wurde die Behandlung mit mFOLFOX6 abgesetzt, sollten die Patienten mindestens wöchentlich untersucht werden, bis sich die Toxizität ausreichend gebessert hatte. Bei Verzögerung der Studienbehandlung aufgrund einer ungeklärten Toxizität in Verbindung mit mFOLFOX6 um mehr als 28 Tage ab dem Zeitpunkt, an dem die nächste Studienbehandlung verabreicht werden sollte (also mehr als 42 Tage ab der letzten Dosis von mFOLFOX6), musste der Patient die Behandlung mit mFOLFOX6 (alle Komponenten) abbrechen.</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen																
		<p>Vor jeder 5-FU-Dosis sollten die Patienten Folinsäure in einer Dosierung von 400 mg / m² (oder eine vom Prüfarzt als angemessen erachtete Dosis) oder, falls nicht verfügbar, Levofolinsäure oder Levofolinat erhalten.</p> <p><i>SPEZIFISCH FÜR JAPAN:</i> Folinsäure in einer Dosierung von 200 mg / m² (oder eine vom Prüfarzt als angemessen erachtete Dosis).</p> <p>Standen sowohl Folinsäure als auch Levofolinsäure nicht zur Verfügung, konnten sie aus dem Behandlungsschema gestrichen werden. Die Folin- oder Levofolinsäure-Gabe sollte verzögert werden, wenn sich die Behandlung mit 5-FU verzögerte.</p> <table border="1" data-bbox="715 734 1359 992"> <thead> <tr> <th></th> <th>Oxaliplatin</th> <th>5-FU-Bolus</th> <th>5-FU-Infusion</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Initialdosis</td> <td>85 mg / m²</td> <td>400 mg / m²</td> <td>2.400 mg / m²</td> </tr> <tr> <td>Dosisreduktion Level 1</td> <td>65 mg / m²</td> <td>320 mg / m²</td> <td>1.900 mg / m²</td> </tr> <tr> <td>Dosisreduktion Level 2</td> <td>50 mg / m²</td> <td>260 mg / m²</td> <td>1.500 mg / m²</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Dauer der Behandlung:</u></p> <p>Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte, bis das <i>Independent Review Committee</i> (IRC) ein Fortschreiten der Erkrankung, eine Toxizität, die einen Abbruch der Studienbehandlung erforderte, den Beginn einer weiteren Anti-Krebs-Therapie oder das Eintreten weiterer Kriterien für einen Behandlungsabbruch bestätigte. Die Patienten erhielten außerdem bis zu zwölf Behandlungen (vier oder mehr Zyklen) mit mFOLFOX6 (oder einige der Komponenten), Die Anwendung von Folinsäure und 5-FU konnte, nach Ermessen des Prüfarztes über die zwölf Behandlungen hinaus fortgesetzt werden, bis die Kriterien für einen Behandlungsabbruch der Studienmedikation erfüllt waren.</p> <p><u>Kriterien für die Fortsetzung der Behandlung</u></p> <p>Im Falle eines vorzeitigen Abbruchs der Studie konnte Zolbetuximab Patienten weiter zur Verfügung gestellt werden, die noch eine Studienbehandlung erhielten und davon profitierten, bis ein Kriterium für einen Behandlungsabbruch der Studienmedikation erfüllt war.</p> <p><u>Absetzen von mFOLFOX6 (alle Komponenten) und Fortsetzen von Zolbetuximab / Placebo</u></p> <p>Patienten, die mFOLFOX6 (oder dessen Komponenten) aus einem anderen Grund als durch das IRC-bestätigten Fortschreiten der Erkrankung abbrechen, konnten die</p>		Oxaliplatin	5-FU-Bolus	5-FU-Infusion	Initialdosis	85 mg / m ²	400 mg / m ²	2.400 mg / m ²	Dosisreduktion Level 1	65 mg / m ²	320 mg / m ²	1.900 mg / m ²	Dosisreduktion Level 2	50 mg / m ²	260 mg / m ²	1.500 mg / m ²
	Oxaliplatin	5-FU-Bolus	5-FU-Infusion															
Initialdosis	85 mg / m ²	400 mg / m ²	2.400 mg / m ²															
Dosisreduktion Level 1	65 mg / m ²	320 mg / m ²	1.900 mg / m ²															
Dosisreduktion Level 2	50 mg / m ²	260 mg / m ²	1.500 mg / m ²															

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Behandlung mit Zolbetuximab / Placebo nach dem Ermessen des Prüfarztes fortsetzen, sofern alle folgenden Bedingungen erfüllt waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • der Patient hatte mindestens einen Zyklus (42 Tage, drei Dosen) der mFOLFOX6-Behandlung abgeschlossen; • der Patient erhielt keine andere systemische Chemotherapie, Immuntherapie, Strahlentherapie oder andere Behandlung mit anti-tumoraler Wirkung; und • der Patient hatte nach Meinung des Prüfarztes weiterhin einen klinischen Nutzen bei akzeptabler Toxizität. <p>Die Patienten sollten weiterhin den Zeitplan für die Untersuchungen im Rahmen der Studienbehandlung einhalten.</p> <p><u>Absetzen von Zolbetuximab / Placebo und Fortsetzen von mFOLFOX6 (einige oder alle Komponenten)</u></p> <p>Wurde Zolbetuximab / Placebo aus anderen Gründen als einem vom IRC-bestätigten Fortschreiten der Erkrankung dauerhaft abgesetzt und keine andere Krebsbehandlung begonnen, konnten die Patienten weiterhin mit mFOLFOX6 / 5-FU und Folinsäure behandelt werden, bis die Kriterien für den Behandlungsabbruch erfüllt waren.</p> <p>Die Patienten sollten weiterhin den Zeitplan für die Untersuchungen im Rahmen der Studienbehandlung einhalten.</p> <p><u>Absetzen von Zolbetuximab / Placebo und mFOLFOX6 (alle Komponenten)</u></p> <p>Wurden sowohl Zolbetuximab / Placebo als auch mFOLFOX6 (alle Komponenten) aus anderen Gründen als einem vom IRC-bestätigten Fortschreiten der Erkrankung abgesetzt, sollten die Patienten in die Nachbeobachtungsphase nach der Behandlung eintreten und sich weiterhin den bildgebenden Untersuchungen gemäß dem Untersuchungsplan unterziehen.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf.	<p><u>Primärer Endpunkt</u></p> <p>Der primäre Endpunkt war das PFS, beurteilt anhand eines verblindeten IRC. Das PFS war definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Eintreten einer radiologischen Krankheitsprogression, beurteilt durch ein IRC, oder bis zum Tod aus jeglichem Grund, je nachdem, was früher eintrat.</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
	Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OS, definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod aus jeglichem Grund. • Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (<i>Time to Confirmed Deterioration</i>, TTCD) unter Verwendung der körperlichen Funktion (<i>Physical Function</i>, PF)-, OG25-Schmerz- und globaler Gesundheitszustand / Lebensqualität GHS / QoL-Scores, die anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und QLQ-OG25 erhoben wurden. TTCD war definiert als die Zeit bis zur ersten bestätigten Verschlechterung, d. h. die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung, die bei der nächsten planmäßigen Untersuchung bestätigt wurde. • ORR, definiert als der Anteil an Patienten mit einem besten Gesamtansprechen (<i>Best Overall Response</i>, BOR), welches einem vollständigen Ansprechen (<i>Complete Response</i>, CR) oder einem partiellen Ansprechen (<i>Partial Response</i>, PR), gemäß der Bewertung durch ein IRC nach RECIST Version 1.1 entsprach. • DOR, definiert als der Zeitraum vom Datum des ersten Ansprechens (CR / PR) bis zum Datum einer Krankheitsprogression gemäß IRC nach RECIST Version 1.1 oder dem Tod aus jeglichem Grund, je nachdem, was früher eintrat. • Sicherheit und Verträglichkeit, gemessen anhand von Nebenwirkungen, Labortestergebnissen, Vitalwerten, Elektrokardiogrammen (EKGs) und dem <i>Performance Status</i> der <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG-PS). • HRQoL unter Verwendung weiterer Parameter, die anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30, QLQ-OG25, Schmerzintensität anhand der NRS und EQ-5D-5L erhoben wurden. • Pharmakokinetik von Zolbetuximab, C_{trough} • Immunogenität von Zolbetuximab, gemessen anhand der Häufigkeit von <i>Anti-Drug-Antikörper</i> (ADA)-positiven Patienten <p>Das OS war definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem dokumentierten Datum des Todes aus jeglichem Grund. Alle Todesfälle wurden berücksichtigt, unabhängig davon, ob das Ereignis während der Einnahme oder nach dem Absetzen der Studienmedikation eintrat.</p> <p>TTCD: PF, OG25-Schmerz und GHS / QoL-Scores</p> <p>Die TTCD wurde für die folgenden drei Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität definiert: PF und GHS / QoL, erhoben anhand des EORTC QLQ-C30, sowie Bauchschmerzen und Unwohlsein (OG25-Schmerz), erhoben anhand des EORTC QLQ-OG25. Die TTCD war</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung, die bei der nächsten planmäßigen Untersuchung bestätigt wurde oder auf welche ein Abbruch folgte, der zu fehlenden Daten führte.</p> <p>Die ORR war definiert als der Anteil an Patienten mit einem BOR, welches einer CR oder PR, gemäß der Bewertung durch ein IRC nach RECIST Version 1.1, entsprach.</p> <p>Die DOR war definiert als der Zeitraum zwischen Datum des ersten Ansprechens (CR oder PR, je nachdem, was zuerst erfasst wurde), beurteilt durch ein IRC, bis zum Datum einer radiologischen Krankheitsprogression oder dem Tod, je nachdem, was früher eintrat. Trat beim Patienten keine Progression ein, wurde der Patient zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Beurteilung zensiert oder, wenn keine radiologische Beurteilung nach <i>Baseline</i> vorlag, wurde der Patient zum Zeitpunkt der ersten CR / PR zensiert. Andere Zensierungsregeln, die für die PFS-Analyse verwendet wurden, galten auch für die DOR.</p> <p>Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität</p> <ul style="list-style-type: none"> • EORTC QLQ-C30: krebsspezifischer Fragebogen mit insgesamt 30 Fragen, bestehend aus fünf Funktionskalen (körperliche, emotionale, soziale und kognitive Funktion sowie Rollenfunktion), neun Symptomskalen und Einzelitems sowie einer Skala zum globalen Gesundheitszustand; • EORTC QLQ-OG25: Fragebogen zu Magen- und GEJ-krebsspezifischen Symptomen mit insgesamt 25 Fragen, bestehend aus sechs Skalen und zehn Einzelitems. Die folgenden sechs Skalen wurden bewertet: Dysphagie (3 Items), Essenseinschränkungen (4 Items), Reflux (2 Items), Odynophagie (2 Items), Schmerzen und Unwohlsein (2 Items) und Angst (2 Items). Folgende zehn Einzelitems wurden beurteilt: Essen vor Anderen, Mundtrockenheit, Geschmacksprobleme, Körperbild, Probleme beim Schlucken von Speichel, Erstickungsanfälle beim Schlucken, Probleme beim Husten, Probleme beim Sprechen, Gewichtsverlust und Haarausfall. • Schmerzintensität anhand der numerischen Bewertungsskala (NRS): Die Schmerz-NRS ist eine 11-stufige numerische Bewertungsskala zur Selbstbeurteilung der Intensität der auftretenden Schmerzen • EQ-5D-5L: standardisierter Fragebogen mit sechs Teilen, bestehend aus fünf Domänen (Mobilität, Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, alltägliche

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Tätigkeiten, Schmerzen / Beschwerden und Angst / Niedergeschlagenheit) sowie einer visuellen Analogskala (VAS) zur Bewertung des generellen Gesundheitszustands.</p> <p><u>Sicherheitsendpunkte</u></p> <p>Sicherheitsendpunkte umfassten UE, Labortests, Vitalparameter, EKGs und den ECOG PS.</p> <p>UE wurden durch Auswertung der folgenden Variablen bewertet:</p> <p>Unter der Behandlung auftretende UE (TEAE) nach Häufigkeit, Schwere, Schweregrad und Zusammenhang mit der Studienmedikation.</p> <ul style="list-style-type: none"> • TEAE waren definiert als UE, die nach Beginn der Verabreichung der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation beobachtet wurden. • Trat ein UE an Tag 1 des ersten Zyklus auf und das Kontrollkästchen war entweder mit "Beginn nach der ersten Dosis der Studienmedikation" markiert oder das Kontrollkästchen war leer, wurde das UE als unter der Behandlung auftretend betrachtet. • Trat ein UE an Tag 1 auf und das Kontrollkästchen war mit "Beginn vor der ersten Dosis der Studienmedikation" markiert, wurde das UE nicht als unter der Behandlung auftretend betrachtet. • Trat ein UE sowohl während des <i>Screenings</i> als auch während des Untersuchungszeitraums auf, wurde es nur dann als TEAE gewertet, wenn es mit einem neuen Anfangsdatum (d. h. als neues UE) gemeldet wurde. • Alle UE, bei denen das Datum des Auftretens vollständig fehlte, wurden als TEAE betrachtet. UE mit teilweise fehlenden Anfangsdaten wurden als TEAE betrachtet, es sei denn, der verfügbare Teil des Datums wies darauf hin, dass das Auftreten vor der ersten Gabe der Studienmedikation lag. • Als arzneimittelbedingte TEAE galten alle TEAE, bei denen nach Einschätzung des Prüfarztes ein möglicher Zusammenhang mit der Studienbehandlung bestand, oder bei denen eine Bewertung des kausalen Zusammenhangs fehlte. <p>Ein UE galt als schwerwiegend, wenn es nach Ansicht des Prüfarztes oder des Sponsors:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zum Tod führte • lebensbedrohlich war (ein UE galt als lebensbedrohlich nach Einschätzung des Prüfarztes oder des Sponsors, wenn dessen Auftreten den Patienten in unmittelbare Lebensgefahr brachte. UE, deren Auftreten in einer schwereren Form zum Tod hätten führen können, wurden nicht eingeschlossen)

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> • zu anhaltender oder erheblicher Behinderung / Invalidität oder erheblicher Beeinträchtigung der Fähigkeit, die üblichen Aktivitäten des alltäglichen Lebens zu verrichten, führte • zu einer angeborenen Anomalie oder einem Geburtsfehler führte • einen stationären Krankenhausaufenthalt (außer für geplante Eingriffe, die im Rahmen der Studie erlaubt waren) erforderlich machten oder zu einer Verlängerung des Krankenhausaufenthalts führten (außer die Verlängerung des geplanten Krankenhausaufenthalts wurde nicht durch ein UE verursacht). Ein Krankenhausaufenthalt zur Behandlung / Beobachtung / Untersuchung, der durch ein UE verursacht wurde, wurde als schwerwiegend eingestuft • Andere medizinisch bedeutsame Ereignisse <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die TTP war definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der Krankheitsprogression (gemäß IRC nach RECIST Version 1.1). Die TTP schloss Todesfälle nicht als Ereignis ein. • PFS2 war definiert als die Zeit zwischen Randomisierung bis zum Zeitpunkt einer Krankheitsprogression (festgestellt durch den Prüfarzt) nach Beginn einer nachfolgenden Anti-Krebs-Therapie, dem Tod aus jeglichem Grund oder dem Beginn einer weiteren Anti-Krebs-Therapie, je nachdem, was früher eintrat. • DCR war definiert als der Anteil an Patienten mit einer BOR (SD, CR oder PR) basierend auf RECIST Version 1.1 beurteilt durch ein IRC. • HRU • Potenzielle genomische und / oder andere explorative Biomarker, die mit dem Behandlungsergebnis von Zolbetuximab in Zusammenhang stehen könnten.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurden keine wesentlichen Änderungen des finalen SAP-Version 1 vom 19. Juni 2018 und des Interim Analysis Plan Version 2.0 vom 04. November 2021 vorgenommen:
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Es sollten ca. 550 Patienten im Verhältnis 1:1 auf die beiden Behandlungsarme randomisiert werden: Zolbetuximab in Kombination mit einer mFOLFOX6-Chemotherapie (Arm A) oder Placebo in Kombination mit einer mFOLFOX6-Chemotherapie (Arm B).</p> <p>Die geplanten 300 PFS-Ereignisse wiesen bei einem Hazard Ratio (HR) = 0,67 eine Power von 93,4 % auf, um einen Unterschied im PFS zwischen Arm A</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>(Zolbetuximab + mFOLFOX6, unter der Annahme eines medianen PFS von neun Monaten) und Arm B (Placebo + mFOLFOX6, unter der Annahme eines medianen PFS von sechs Monaten) bei einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 nachzuweisen.</p> <p>Die geplanten 396 OS Ereignisse wiesen bei einem HR = 0,75 eine Power von 81 % auf, um einen Unterschied im OS zwischen Arm A (Zolbetuximab + mFOLFOX6, unter Annahme eines medianen OS von 14,7 Monaten) und Arm B (Placebo + mFOLFOX6, unter Annahme eines medianen OS von 11 Monaten bei einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 nachzuweisen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Um zu bewerten, ob Zolbetuximab + mFOLFOX6 (Arm A) im Vergleich zur parallelen Anwendung von Placebo + mFOLFOX6 (Arm B) während der laufenden Studie überlegen war, wurde eine formale OS-Interimsanalyse geplant. Diese wurde zum gleichen Zeitpunkt wie die finale PFS-Analyse mit der vorab festgelegten Anzahl von PFS-Ereignissen ausgeführt. Zur Kontrolle des einseitigen Signifikanzniveaus (East®) von 0,025 für die OS-Analyse wurde ein sequenzielles Gruppensdesign unter Verwendung der <i>alpha-spendin function</i> vom Typ O'Brien-Fleming verwendet.</p> <p>Das <i>Independent Data Monitoring Committee</i> (IDMC) konnte empfehlen, die Studie bei günstigen oder ungünstigen Ergebnissen der Interimsanalyse zur Wirksamkeit unter Verwendung von PFS und OS zu beenden. War das PFS bei einem einseitigen Alpha von 0,025 nicht signifikant, konnte die Studie wegen Misserfolgs abgebrochen werden. Unter der Annahme, dass etwa 72 % der angestrebten Anzahl an OS-Ereignissen beobachtet wurden, wurden vorteilhafte Ergebnisse als einseitiges Signifikanzniveau von 0,0082 für die OS-Interimsanalyse und 0,0225 für die finale OS-Analyse definiert. Das Signifikanzniveau für OS wurde in Abhängigkeit von der Anzahl der OS-Ereignisse zum Zeitpunkt der Interimsanalyse angepasst. Lag der einseitige p-Wert der OS-Interimsanalyse unter dem Signifikanzniveau (und das PFS war bei einseitigem Alpha von 0,025 ebenfalls signifikant), konnte das IDMC empfehlen, die Studie wegen Erfolgs abzubrechen. Wurde die Studie nach der Interimsanalyse nicht abgebrochen, erfolgt eine finale OS-Analyse, nachdem 100 % der geplanten Todesfälle erreicht sind.</p> <p>Die OS-Interimsanalyse wurde von einem unabhängigen Datenanalysezentrum für das IDMC durchgeführt. Darüber hinaus wurden die Sicherheitsdaten während der Studie in regelmäßigen Abständen vom IDMC überprüft.</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Beispielsweise führte das IDMC die erste Überprüfung der Sicherheitsdaten sechs Wochen nachdem die ersten 40 Patienten randomisiert worden waren und die Patienten die Studienmedikation für einen Zyklus (sechs Wochen) erhalten hatten, durch. Die vollständigen Verfahren für die IDMC-Sicherheitsüberprüfung sind in einer separaten IDMC-Charta beschrieben.</p> <p>Die Analyse für die Endpunkte des <i>Electronic Clinical Outcomes Assessments</i> (eCOA) wurde als finale Analyse durchgeführt, sobald das OS entweder bei der Interimsanalyse oder bei der finalen OS-Analyse signifikant war, daher war keine Interimsanalyse für eCOA-Endpunkte geplant.</p> <p>Abbruch der Behandlung</p> <p>Es stand den Patienten frei, die Behandlung und / oder die Studie jederzeit und ohne Angabe von Gründen abubrechen, ohne dass ihnen dadurch ein Nachteil oder Schaden entstand. Dem Prüfarzt stand es ebenfalls frei, die Teilnahme eines Patienten an der Studie jederzeit zu beenden, wenn der klinische Zustand des Patienten dies rechtfertigte.</p> <p>Die Studienmedikation (Zolbetuximab / Placebo und alle Komponenten von mFOLFOX6) wurde abgesetzt, wenn eine der folgenden Bedingungen eintrat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Prüfarzt entschied, dass es im besten Interesse des Patienten sei, die Behandlung mit der Studienmedikation abubrechen • Der Patient entwickelte eine radiologische Krankheitsprogression gemäß RECIST Version 1.1, beurteilt durch ein IRC. <ul style="list-style-type: none"> ○ War der Prüfarzt der Ansicht, dass der Patient weiterhin einen klinischen Nutzen (asymptomatisch und / oder ohne Verschlechterung des Leistungsstatus oder des allgemeinen Gesundheitszustands) aus der Studienbehandlung zog und eine Zunahme der Tumorlast die lebenswichtigen Organfunktionen wahrscheinlich nicht beeinträchtigte, konnte der Patient die Studienbehandlung bis zum Abschluss einer weiteren radiologischen Untersuchung (≤ neun Wochen nach der letzten radiologischen Untersuchung) fortsetzen. ○ Ergab die zusätzliche radiologische Untersuchung durch ein IRC eine Krankheitsprogression gemäß RECIST Version 1.1, musste der Patient die Studienmedikation absetzen. ○ Bestätigte die zusätzliche radiologische Untersuchung durch ein IRC die

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p style="text-align: center;">anfängliche Beurteilung der Krankheitsprogression nicht, konnte der Patient die Studienbehandlung fortsetzen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Patient entwickelte nach Einschätzung des Prüfarztes eine klinische Progression, eine radiologische Untersuchung zur Bestätigung des Fortschreitens der Erkrankung war jedoch aufgrund des Zustands des Patienten medizinisch nicht möglich. • Der Patient begann eine andere systemische Chemotherapie, Immuntherapie, Strahlentherapie oder eine andere Behandlung mit anti-tumoraler Wirkung. • Der Patient begann mit einem anderem Prüfpräparat oder Device. • Der Patient entwickelte eine inakzeptable Toxizität. • Verzögerung der Behandlung mit der Studienmedikation (Zolbetuximab / Placebo und alle Komponenten von mFOLFOX6) für > 28 Tage ab dem Zeitpunkt, an dem die nächste Studienbehandlung geplant war (also > 49 Tage ab der letzten Dosis Zolbetuximab / Placebo, und > 42 Tage ab der letzten Dosis von mFOLFOX6). • Der Patient entwickelte eine interkurrente Erkrankung, die nach Ansicht des Prüfarztes bei einer Fortsetzung der Studienmedikation die Sicherheit des Patienten gefährden könnte, • Schwangerschaft (bei weiblichen Patientinnen). • Signifikante Abweichung vom Protokoll oder den vom Sponsor festgelegten Zulassungskriterien. • Der Patient lehnte eine weitere Behandlung ab. • Der Patient war trotz angemessener Bemühungen des Prüfarztes, ihn auffindig zu machen, nicht mehr zu erreichen. • Der Patient hielt sich nach Einschätzung des Prüfarztes oder des medizinischen Monitors nicht an den Prüfplan. <p>Nach Abbruch von mFOLFOX6 und / oder Zolbetuximab / Placebo aus einem anderen Grund als einer durch das IRC-bestätigten Krankheitsprogression (wenn keine weitere Anti-Krebs-Therapie verabreicht wurde), musste der Patient gemäß dem im Protokoll festgelegten Zeitplan für die radiologische Beurteilung nachbeobachtet werden, bis die radiologische Krankheitsprogression gemäß den RECIST Version 1.1-Kriterien durch die IRC-Beurteilung bestätigt wurde.</p> <p>Kriterien für den Abbruch der Studie</p> <p>Alle Patienten sollten für die Überlebensnachbeobachtung in der Studie verbleiben (OS war ein wichtiger sekundärer Endpunkt der Studie). Ein Patient wurde aus der Nachbehandlungs-, Langzeit- und Überlebensnachbeobachtung ausgeschlossen, wenn einer der folgenden Punkte auftrat:</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> • Der Patient lehnte eine weitere Teilnahme an der Studie ab (d. h. er zog seine Einwilligung zurück) • Der Patient war trotz angemessener Bemühungen des Prüfarztes, ihn ausfindig zu machen, nicht mehr zu erreichen • Tod (aus jeglichem Grund) • Abbruch der Studie durch den Sponsor
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung der Patienten erfolgte anhand eines <i>Interactive Response Technology</i> (IRT)-Systems. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf den Zolbetuximab-Arm oder den Placebo-Arm randomisiert. Vor Beginn der Studienbehandlung wurde der nicht verblindete Pharmazeut oder eine beauftragte Person vom IRT-System über die zufällig zugewiesene Behandlung informiert. Der nicht verblindete Apotheker / Beauftragte verteilte die Behandlung entsprechend der Zuweisung durch das IRT-System. Spezifische Abläufe für die Randomisierung durch das IRT-System waren dem IRT-Handbuch zu entnehmen.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden stratifiziert nach: <ul style="list-style-type: none"> • Region (Asien vs. Nicht-Asien) • Anzahl der Organe mit Metastasen (0-2 vs. ≥ 3) • Vorherige Gastrektomie (Ja oder Nein)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment), Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter, zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	siehe Punkt 8a
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden / Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden / Patienten den Gruppen zu?	Nach Bestätigung der Teilnahmevoraussetzungen erfolgte die Randomisierung unter Verwendung des IRT-Systems. Der unverblindete Pharmazeut oder eine beauftragte Person wurde dann durch das IRT-System über die zufällig zugewiesene Behandlung informiert. Die Randomisierungsliste und die Verblindung der Studienmedikation wurden durch das IRT-System verwaltet.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung	In der Studie SPOTLIGHT waren sowohl der Patient als auch der Prüfarzt verblindet. Die Patienten erhielten nach der Randomisierung verblindet Zolbetuximab oder Placebo, so dass weder der Prüfarzt, das

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
	durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Studienleitungsteam des Sponsors, das Studienpersonal noch der Patient wussten, welcher Wirkstoff verabreicht wurde.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Aussehen und Form sowie die Verpackung der Zolbetuximab Infusionslösung waren identisch mit Placebo. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, erhielten die Patienten im Placebo-Behandlungsarm (Arm B) Placebo in derselben Menge und Darreichungsform, in der Zolbetuximab (Arm A) verabreicht wurde. Der unverblindete Pharmazeut oder eine beauftragte Person stellte dem Prüfarzt die Studienmedikation für der Patienten in verblindeter Form zur Verfügung. Ausführliche Informationen sind dem Arzneibuch und den Infusionsrichtlinien zu entnehmen.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Analysepopulationen</u></p> <p><u>ITT-Population (ITT):</u> Die ITT-Population ist definiert als alle Patienten, die in einen der Behandlungsarme randomisiert wurden. Die Patienten wurden entsprechend dem Behandlungsarm analysiert, in den sie randomisiert wurden. Die ITT-Population wird für Zusammenfassungen der demografischen Merkmale, der <i>Baseline</i>-Charakteristika sowie für alle Wirksamkeitsanalysen herangezogen.</p> <p><u>Safety-Analysis-Set (SAF):</u> Die SAF ist definiert als alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Zolbetuximab/Placebo/mFOLFOX6) erhalten haben. Diese wurde für alle Sicherheitsanalysen herangezogen. Die Patienten wurden auf Basis der tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert.</p> <p><u>Pharmakokinetik-Analyse-Set (PKAS):</u> Das PKAS war definiert als Teilmenge des SAF, für die mindestens ein Wert zur Konzentration verfügbar war. Nach Ermessen eines Spezialisten der Pharmakokinetik konnten weitere Patienten aus dem PKAS ausgeschlossen werden. Das PKAS wurde zur Analyse der pharmakokinetischen Daten herangezogen.</p> <p><u>Statistische Methodik</u></p> <p>Kontinuierliche Daten wurden deskriptiv zusammengefasst, einschließlich Anzahl der Patienten, Mittelwert, Standardabweichung, Median sowie Minimum und Maximum. Kategoriale Daten wurden nach Häufigkeiten und Prozentsätzen zusammengefasst. Die</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Prozentsätze der einzelnen Kategorien basierten auf der Anzahl der Patienten ohne fehlende Daten, (d. h. sie summieren sich zu 100 %). Alle nicht kodierten Freitextvariablen wurden nur in Datenlisten dargestellt.</p> <p>Zusammenfassungen auf der Grundlage der ITT-Population (z. B. Disposition, <i>Baseline</i>-Charakteristika und Wirksamkeitsendpunkte) wurden nach der zugewiesenen randomisierten Behandlung dargestellt.</p> <p>Sicherheitsanalysen auf Grundlage des SAF und Zusammenfassungen auf Grundlage des PKAS wurden nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung dargestellt.</p> <p>Alle statistischen Vergleiche wurden mit einem einseitigen Test auf dem Signifikanzniveau $\alpha = 0,025$ durchgeführt, sofern nicht ausdrücklich anders angegeben.</p> <p>Alle Nullhypothesen lauteten: Arm A ist nicht besser als Arm B und alle Alternativhypothesen lauteten: Arm A ist besser als Arm B, sofern nicht ausdrücklich anders angegeben.</p> <p>Alle Datenzusammenfassungen und Analysen wurden mit SAS® Version 9.3 oder höher auf UNIX durchgeführt. Spezifikationen für Tabellen-, Listen- und Abbildungs- (<i>Table, listings and figures</i>, TLF)-formate waren dem TLF-Spezifikationsdokument der Studie zu entnehmen.</p> <p>Der Studientag für Sicherheitsbeurteilungen (z. B. Laborbeurteilung, Auftreten von UE, Vitalparameter usw.) wurde in Bezug auf das Datum der ersten Dosis der Studienmedikation berechnet.</p> <p>Für Untersuchungen, die vor der ersten Dosis durchgeführt wurden, wurde der Studientag als Differenz zwischen Datum der Untersuchung und Datum der ersten Dosis berechnet.</p> <p>Für Untersuchungen, die an oder nach der ersten Dosis durchgeführt wurden, wurde der Studientag wie folgt berechnet: Datum der Untersuchung – Datum der ersten Dosis + 1.</p> <p>Der Studientag für Wirksamkeitsereignisse (Progression, Tod, Tumoransprechen CR / PR) wurde in Bezug auf den Zeitpunkt der Randomisierung berechnet: Datum des Ereignisses / der Bewertung – Datum der Randomisierung + 1.</p> <p>Für die Bewertung der Wirksamkeit war der Ausgangswert als die letzte verfügbare Messung vor der Randomisierung definiert. Für die Sicherheitsbewertung war der Ausgangswert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis der Studienmedikation definiert. Sofern nicht anders angegeben, wurden alle Zusammenfassungen nach Behandlungsarmen dargestellt.</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Die Studienmedikation war definiert als eine der vier folgenden Komponenten: Zolbetuximab, Leucovorin, Oxaliplatin und 5-FU für Arm A und eine der vier folgenden Komponenten: Placebo, Leucovorin, Oxaliplatin oder 5-FU für Arm B. Datum der ersten Dosis der Studienmedikation war das Datum des Beginns der Infusion der ersten verabreichten Komponente. Das Datum der letzten Dosis der Studienmedikation war das Datum, an dem die Infusion der letzten verabreichten Komponente beendet wurde.</p> <p>Zur Berücksichtigung der Multiplizität wurde eine <i>Gatekeeping</i>-Strategie für das PFS (primärer Wirksamkeitsendpunkt) und das OS (wichtigster sekundärer Endpunkt) angewendet. Das PFS wurde einmal mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 getestet. Nur bei signifikantem PFS wurden Hypothesentests für die OS-Interimsanalyse und die finale OS-Analyse durchgeführt. Eine <i>alpha-spending function</i> vom Typ O'Brien-Fleming wurde verwendet, um das allgemeine einseitige Signifikanzniveau von 0,025 für die OS-Interimsanalyse und die finale OS-Analyse zu kontrollieren. Die Tests für andere sekundäre Endpunkte waren nicht hinsichtlich Multiplizität bereinigt.</p> <p><u>Analysen des primären Endpunktes</u></p> <p>Der primäre Endpunkt war das PFS, beurteilt durch das verblindete IRC. Das PFS war definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Eintreten einer radiologischen Krankheitsprogression, beurteilt durch das IRC, oder bis zum Tod aus jeglichem Grund, je nachdem, was früher eintrat. Zeigte ein Patient weder eine Krankheitsprogression noch war er verstorben, wurde er zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Untersuchung zensiert. Patienten, die vor dem Fortschreiten der Erkrankung eine neue Anti-Krebs-Therapie erhalten hatten, wurden zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Beurteilung vor Beginn der neuen Krebstherapie zensiert. Trat ein Fortschreiten der Erkrankung oder der Tod ein, nachdem zwei oder mehr geplante radiologische Beurteilungen versäumt wurden, wurde der Patient entweder zum Datum der letzten radiologischen Beurteilung oder zum Datum der Randomisierung zensiert, wenn keine radiologische Beurteilung nach der <i>Baseline</i> verfügbar war.</p> <p>Die primäre Analyse wurde durchgeführt, sobald etwa 300 PFS-Ereignisse beobachtet wurden.</p> <p>Die Verteilung des PFS wurde für jeden Behandlungsarm mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und zwischen Arm A und Arm B mit dem Log-Rank-Test verglichen, stratifiziert nach:</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> • Region (Asien vs. Nicht-Asien) • Anzahl der Organe mit Metastasen (0-2 vs. ≥ 3) • Vorherige Gastrektomie (Ja oder Nein) <p>Die Hypothesentests für die primäre Analyse werden auf einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 durchgeführt.</p> <p>Die Nullhypothese lautete: Das PFS in Arm A wird im Vergleich zu Arm B nicht verlängert</p> <p>Die Alternativhypothese lautete: Das PFS in Arm A wird im Vergleich zu Arm B verlängert</p> <p>Zusätzlich wurde ein stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell verwendet, um die HR und das entsprechende 95 %-KI zu schätzen.</p> <p>Die primäre Analyse des PFS wurde mit dem ITT durchgeführt.</p> <p>Zusätzliche Sensitivitätsanalysen für das PFS beinhalteten:</p> <p><u>Sensitivitätsanalyse 1:</u></p> <p>Die primäre Analyse wurde unter Verwendung der radiologischen Bewertungen der Krankheitsprogression durch lokale Prüfarzte wiederholt. Darüber hinaus wurde eine Zusammenfassung der Diskordanz zwischen den Bewertungen der Krankheitsprogression durch ein IRC und der lokalen Prüfarzte dargestellt.</p> <p><u>Sensitivitätsanalyse 2:</u></p> <p>In dieser Analyse wurde die wahrscheinlich informative Zensierung als PFS-Ereignis berücksichtigt. Die primäre Analyse wurde wiederholt, wobei die folgenden Fälle als PFS-Ereignis und nicht als zensiertes Ereignis gewertet wurden (je nachdem, was als erstes eintrat):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brach der Patient die bildgebende Nachbeobachtung ohne dokumentierte Krankheitsprogression durch das IRC ab und lag bei der letzten bildgebenden Untersuchung eine radiologische Progression nach Angaben des Prüfarztes vor, wurde das nächste geplante Datum der bildgebenden Untersuchung (d. h. das Datum der letzten bildgebenden Untersuchung + neun oder zwölf Wochen) als Datum des PFS-Ereignisses gewertet (auch wenn die nächste geplante bildgebende Untersuchung nicht stattfand). • Wenn der Patient die Nachbeobachtung mit Bildgebung ohne dokumentierte Krankheitsprogression durch das IRC abgebrochen hatte und es nach Angaben des Prüfarztes um oder nach dem Zeitpunkt der letzten

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Bildgebungsbeurteilung zu einer klinischen Progression kam, wurde das nächste geplante Datum der Bildgebung (d. h. Datum der letzten Bildgebungsbeurteilung + neun oder zwölf Wochen) als Datum des PFS-Ereignisses gewertet (auch wenn die nächste geplante Bildgebung nicht stattfand).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenn der Patient die Nachbeobachtung durch die Bildgebung abbrach, ohne dass dies vom IRC dokumentiert wurde, und sich der ECOG-Leistungsstatus gegenüber dem Ausgangswert (von 0-1 auf ≥ 2) um oder nach dem Zeitpunkt der letzten Bildgebungsbeurteilung verschlechterte, wurde der nächste geplante Termin der Bildgebung als Datum des PFS-Ereignisses gewertet. • Das Datum des Beginns einer neuen Anti-Krebs-Therapie wurde als Datum des PFS-Ereignisses behandelt, wenn es keine vorherige dokumentierte Krankheitsprogression durch das IRC gab. • Hatte der Patient \geq zwei geplante Bildgebungsuntersuchungen versäumt, ohne dass das IRC zuvor eine Krankheitsprogression dokumentierte, und es nach Angaben des Prüfarztes um oder nach dem Zeitpunkt der letzten Bildgebungsuntersuchung vor dem Versäumnis eine klinische Progression gab, wurde der nächste geplante Termin der Bildgebung nach der letzten nicht versäumten Untersuchung als Datum des PFS-Ereignisses behandelt (auch wenn die nächste geplante Bildgebung nicht stattfand). • Hatte der Patient \geq zwei geplante Bildgebungsuntersuchungen versäumt, ohne dass dies zuvor vom IRC dokumentiert wurde, und hatte sich der ECOG-Leistungsstatus gegenüber dem Ausgangswert (von 0-1 auf ≥ 2) um oder nach dem Zeitpunkt der letzten Bildgebungsuntersuchung vor dem Versäumnis verschlechtert, wurde der nächste geplante Termin für die Bildgebung nach der letzten nicht versäumten Untersuchung als Datum des PFS-Ereignisses behandelt. <p><u>Sensitivitätsanalyse 3:</u></p> <p>Wiederholung der primären Analyse, wobei der Tod nach einer neuen Anti-Krebs-Therapie zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Untersuchung vor dem Beginn der neuen Anti-Krebs-Therapie zensiert wurde.</p> <p><u>Analysen der sekundären Wirksamkeitsendpunkte</u></p> <p>OS</p> <p>Der wesentliche sekundäre Endpunkt OS war definiert als die Zeit zwischen Randomisierung bis zum dokumentierten Tod aus jeglichem Grund. Alle Todesfälle wurden berücksichtigt, unabhängig davon, ob das Ereignis während der Einnahme oder nach dem Absetzen der Studienmedikation eintrat. Patienten, die zum Zeitpunkt</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>der Analyse noch am Leben waren, wurden am letzten bekannten Überlebensdatum zensiert. Die Verteilung des OS wurde für jeden Behandlungsarm mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und zwischen Arm A und Arm B mit dem Log-Rank-Test verglichen, stratifiziert nach denselben Stratifikationsfaktoren, die auch für die PFS-Analyse verwendet wurden. Um die Gesamtfehlerrate vom Typ I auf dem Signifikanzniveau von 0,025 zu halten, wurde der Hypothesentest zum OS nur durchgeführt, wenn die Nullhypothese der primären Analyse auf dem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 abgelehnt wurde. Darüber hinaus wurde ein stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell zur Schätzung des HR und des entsprechenden 95 %-KI verwendet.</p> <p>TTCD für PF, OG25-Schmerz und GHS / QoL-Scores</p> <p>TTCD wurde für die folgenden drei Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität definiert: PF und GHS / QoL, gemessen mit EORTC QLQ-C30, sowie Bauchschmerzen und Unwohlsein (OG25-Schmerz) gemessen mit EORTC QLQ-OG25. Die TTCD war definiert als die Zeit ab der Randomisierung bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung, die bei der nächsten planmäßigen Beurteilung bestätigt wurde oder auf die ein Abbruch folgte, der zu fehlenden Daten führte.</p> <p>Eine klinisch bedeutsame Verschlechterung war definiert als die Veränderung eines Patienten gegenüber dem Ausgangswert über einen vorab festgelegten Schwellenwert hinaus. Während für den EORTC QLQ-30 für einige Domänen klinisch bedeutsame Schwellenwerte abgeleitet werden konnten (z. B. 10 für GHS / QoL in Osoba 1998), wurde in diesem Fall ein geeigneter Schwellenwert für diese Population und für alle wichtigen Domänen anhand der Daten der Studie abgeleitet. Ein separater Analyseplan wurde entwickelt, in dem die Methoden für die Schätzung des klinisch sinnvollen Schwellenwerts im Detail definiert und vor dem <i>Database Lock</i> festgelegt wurden. Die Durchführung dieser Analysen und die Ableitung des in der TTCD-Analyse zu verwendenden Schwellenwerts erfolgt ebenfalls vor dem <i>Database Lock</i>. Der sich daraus ergebende Wert wird vor Entblindung der Studie in die letzte Änderung des SAP aufgenommen.</p> <p>Patienten ohne bestätigte Verschlechterung wurden bei der letzten eCOA-Bewertung zensiert. Patienten, für die keine <i>Baseline</i>- oder <i>Post-Baseline</i>-Bewertung vorlag oder die aufgrund ihres <i>Baseline</i>-Wertes keine Verschlechterung nachweisen konnten, wurden bei der Randomisierung zensiert. Wenn ein Patient beispielsweise einen GHS / QoL-Ausgangswert von fünf hat und der klinisch</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>bedeutsame Schwellenwert bei acht liegt, wurde dieser Patient bei Studienbeginn zensiert. Der Tod oder das Fortschreiten der Erkrankung wurde nicht als Ereignis gewertet.</p> <p>Ähnlich wie bei den Endpunkten PFS und OS wurde die Verteilung der TTCD für jeden Behandlungsarm anhand der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und zwischen Arm A und Arm B mit dem Log-Rank-Test verglichen, stratifiziert nach denselben Stratifikationsfaktoren, die auch für die PFS- und OS-Analyse verwendet wurden. Um die Gesamtfehlerrate vom Typ I auf dem Signifikanzniveau von 0,025 zu halten, wurde der Hypothesentest zur TTCD nur durchgeführt, wenn die Nullhypothese zum OS auf dem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 zurückgewiesen wurde. Wurde die Nullhypothese für das OS auf dem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 verworfen, wurde die TTCD nach einer <i>Gatekeeping</i>-Strategie in der folgenden Reihenfolge getestet:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nichtunterlegenheitstest für TTCD bei PF auf einem Signifikanzniveau von 0,025 2. Nichtunterlegenheitstest für TTCD bei OG25-Schmerz auf einem Signifikanzniveau 0,025 3. Nichtunterlegenheitstest für TTCD bei GHS / QoL auf einem Signifikanzniveau von 0,025 4. Überlegenheitstest für TTCD in PF auf einem Signifikanzniveau von 0,025 5. Überlegenheitstest für TTCD in OG25-Schmerz auf einem Signifikanzniveau von 0,025 6. Überlegenheitstest für TTCD bei GHS / QoL auf einem Signifikanzniveau von 0,025 <p>Zur Schätzung der HR und des entsprechenden 95 %-KI wurde ein stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell für die drei <i>Time-to-Event</i> Endpunkte verwendet.</p> <p>ORR</p> <p>Die BOR wurde bestimmt, sobald alle Daten zum Ansprechen des Tumors des Patienten vorlagen. Die Patienten wurden gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1-klassifiziert. Für eine BOR in Form einer SD, musste die SD mindestens einmal nach Studieneintritt und mindestens acht Wochen nach der ersten Dosis der Studienmedikation dokumentiert worden sein. Die ORR war definiert als der Anteil an Patienten mit einer BOR, welches einem CR oder PR nach RECIST-Version 1.1, beurteilt durch ein IRC, entsprach.</p> <p>Der Vergleich der ORR zwischen Arm A und Arm B wurde mit dem stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test durchgeführt, wobei dieselben Stratifikationsfaktoren wie für die PFS-Analyse verwendet</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>wurden. Darüber hinaus wurde die ORR für jeden Arm mit den entsprechenden 95 %-KI geschätzt.</p> <p>Weiterhin wurde der Anteil der Patienten mit CR zusammengefasst.</p> <p>DOR</p> <p>Die DOR war definiert als der Zeitraum vom Datum des ersten Ansprechens (CR oder PR, je nachdem, was zuerst erfasst wurde), beurteilt durch ein IRC, bis zum Datum einer radiologischen Krankheitsprogression oder dem Todes, je nachdem, was früher eintrat. War bei einem Patienten keine Progression eingetreten, wurde der Patient zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Beurteilung oder zum Zeitpunkt der ersten CR / PR zensiert, wenn keine radiologische Beurteilung nach <i>Baseline</i> vorlag. Andere Zensierungen, die für die PFS-Analyse verwendet werden, galten auch für die DOR.</p> <p>Die Verteilung der DOR wurde für jeden Behandlungsarm mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und zwischen Arm A und Arm B mit Hilfe des Log-Rank-Tests verglichen, stratifiziert nach den Stratifikationsfaktoren, die auch für die PFS-Analyse verwendet wurden. Darüber hinaus wurde ein stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell zur Schätzung des HR und des entsprechenden 95 %-KI verwendet.</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p>Die Endpunkte zur QoL wurden anhand deskriptiver Statistik in Bezug auf die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert für das ITT per Behandlungsarm zusammengefasst. Die Rücklaufquote für jeden Fragebogen wurde nach Zeitpunkten zusammengefasst.</p> <p><u>Rücklaufquote</u></p> <p>Die Rücklaufquote der Fragebögen wurde bei jeder Studienvisite erfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Rücklaufquote (unadjustiert) wurde bei jeder Studienvisite wie folgt berechnet: Anzahl der Patienten, die die Mindestanforderungen für die Bewertung von mindestens einer Domäne des Fragebogens erfüllen, geteilt durch die Anzahl der Patienten im ITT. • Die Rücklaufquote (adjustiert) wurde bei jeder Studienvisite für alle Patienten berechnet, von denen PRO-Bewertungen abgegeben werden sollten. Folgende Daten wurden berechnet: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die alle Fragen beantwortet hatten

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die die Mindestanforderungen für die Bewertung des Instruments erfüllten: <ul style="list-style-type: none"> ▪ EQ-5D-5L: Entweder der Utility-Index oder der VAS-Score konnte berechnet werden ▪ EORTC QLQ-C30: mindestens eine Subskala konnte berechnet werden ▪ EORTC QLQ-OG25: mindestens eine Subskala konnte berechnet werden ○ Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die mindestens eine Frage beantwortet hatten <p>Die unadjustierten und adjustierten Rücklaufquoten wurden für jeden Behandlungsarm auch grafisch in Form eines Liniendiagramms dargestellt.</p> <p><u>Deskriptive Analyse:</u></p> <p><i>Fünf Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, Skala zum globalen Gesundheitszustand, Gesamtscore und EQ-5D-5L VAS</i></p> <p>Die Scores (auf einer Skala von 0 bis 100) sowie die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert wurden für jede Studienvisite zusammengefasst, wenn mindestens zehn Patienten für jeden Behandlungsarm auswertbar waren. Die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf wurde für jeden Wert per Behandlungsarm dargestellt. Minimum und Maximum gegenüber dem Ausgangswert jedes Patienten (höchster Wert nach dem Ausgangswert – Ausgangswert und niedrigster Wert nach dem Ausgangswert – Ausgangswert) wurden nach Behandlungsarme zusammengefasst.</p> <p><i>Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-OG25:</i></p> <p>Die Scores (auf einer Skala von 0 bis 100) wurden auf die gleiche Weise wie oben beschrieben zusammengefasst. Die Häufigkeitsverteilung der kategorisierten QLQ-C30- und QLQ-OG25-Symptomwerte wird per Behandlungsarm und Studienvisite dargestellt. Der Wechsel der <i>Baseline</i>-Kategorie zur schlechtesten <i>Post-Baseline</i>-Kategorie des Patienten wird tabellarisch dargestellt (außer für den 7-Punkte-Skala-Fragebogen).</p> <p><i>EQ-5D-5L Dimensionen</i></p> <p>Die Werte (auf einer Skala von 1 bis 5) wurden anhand deskriptiver Statistik analysiert, einschließlich der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert. Die</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>kategorisierten Werte wurden tabellarisch dargestellt (Wechsel von <i>Baseline</i> zur schlechtesten Post-<i>Baseline</i>-Kategorie).</p> <p><i>Schmerzintensität anhand der NRS</i></p> <p>Die Scores und die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert wurden für jede Studienvisite zusammengefasst.</p> <p><u>Analysen der exploratorischen Endpunkte</u></p> <p>TTP</p> <p>Die TTP war definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression (nach RECIST Version 1.1 gemäß IRC). Die TTP schloss Todesfälle nicht als Ereignis ein. Bei Todesfällen vor dem ersten dokumentierten Fortschreiten der Erkrankung festgestellt durch das IRC, wurden die Patienten zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Beurteilung zensiert. Für die TPP-Analyse wurde angenommen, dass die Todesfälle vor der Krankheitsprogression nicht mit der Tumorprogression zusammenhängen. Daher wird die TTP für die verstorbenen Patienten, welche keine dokumentierte Krankheitsprogression vor dem Tod hatten, geschätzt, als wären die Patienten nicht verstorben. Für den Endpunkt TPP wurden die Kaplan-Meier- und die Log-Rank-Methode angewandt.</p> <p>PFS2</p> <p>PFS2 war definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der Krankheitsprogression (festgestellt durch den Prüfarzt) nach Beginn einer nachfolgenden Anti-Krebs-Therapie, dem Tod aus jeglichem Grund oder dem Beginn einer weiteren Anti-Krebs-Therapie, je nachdem, was früher eintrat. In Fällen, in denen das PFS2 nicht zuverlässig bestimmt werden konnte, konnte das Datum des Absetzens der nachfolgenden Krebstherapie als Ereignisdatum verwendet werden. Andernfalls wurden die Patienten zensiert. Patienten, die noch am Leben waren und bei denen kein PFS2-Ereignis beobachtet wurde, sollten zu dem Zeitpunkt zensiert werden, an dem zum letzten Mal bekannt war, dass der Patient lebte und keine zweite objektive Krankheitsprogression vorlag.</p> <p>Die Verteilung des PFS2 wurde für jeden Behandlungsarm anhand der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und zwischen Arm A und Arm B mit Hilfe des stratifizierten Log-Rank-Tests verglichen, stratifiziert nach denselben Stratifikationsfaktoren, die bei der PFS-Analyse verwendet wurden. Darüber hinaus wurde ein stratifiziertes Cox-</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Proportional-Hazard-Modell zur Schätzung der HR und des entsprechenden 95 %-KI verwendet.</p> <p>Krankheitskontrollrate</p> <p>Die DCR war definiert als der Anteil der Patienten mit einer BOR (SD, CR oder PR basierend auf RECIST Version 1.1, festgestellt durch ein IRC).</p> <p>Der Vergleich der DCR zwischen Arm A und Arm B wurde mit dem CMH-Test durchgeführt, stratifiziert nach denselben Stratifikationsfaktoren wie bei der PFS-Analyse. Darüber hinaus wurden die 95 %-KI für jeden Arm geschätzt.</p> <p>HRU</p> <p>Die HRU-Variablen wurden für jeden Behandlungsarm zusammengefasst.</p> <p>Biomarker</p> <p>Biomarker konnten grafisch oder deskriptiv zusammengefasst werden, zusammenfassende Statistiken konnten tabellarisch dargestellt werden. Assoziationen zwischen Biomarkern und klinischen Maßnahmen (z. B. Wirksamkeit, Sicherheit oder Pharmakodynamik und Pharmakokinetik) konnten an Patienten durchgeführt werden, die über ausreichende Ausgangsdaten und Messungen während der Studie verfügten, um interpretierbare Ergebnisse für bestimmte Parameter zu erhalten.</p> <p><u>Sicherheitsanalysen</u></p> <p>Unerwünschte Ereignisse</p> <p>UE wurden nach dem <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA) kodiert und anhand der <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (NCI-CTCAE) klassifiziert. Die verwendete MedDRA-Version wurde im Titel der entsprechenden TLFs angegeben.</p> <p>TEAE waren definiert als UE, die nach Beginn der Verabreichung der Studienmedikation und innerhalb von 30 Tagen nach der zuletzt verabreichten Komponente der Studienbehandlung beobachtet wurden. Späte UE / SUE waren definiert als UE / SUE, die nach mehr als 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation erfasst wurden. Die Zusammenfassungen der schwerwiegenden TEAE umfassten sowohl vom Prüfarzt bewertete als auch von Astellas höher eingestufte SUEs.</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Für arzneimittelbezogene UE / SUE wurden getrennte Zusammenfassungen für UE / SUE im Zusammenhang mit einem beliebigen Bestandteil der Studienmedikation und UE / SUE im Zusammenhang mit jedem einzelnen Bestandteil der Studienmedikation erstellt.</p> <p>Folgenden Angaben wurden in einer Übersichtstabelle zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit TEAE, • Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit arzneimittelbedingten TEAE, • Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit schweren TEAE, • Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit schweren arzneimittelbedingten TEAE, • Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit TEAE, die zum dauerhaften Absetzen einer Komponente der Studienmedikation führten, aufgeschlüsselt nach den einzelnen Komponenten • Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit arzneimittelbedingten TEAE, die zum dauerhaften Absetzen eines beliebigen Bestandteils der Studienmedikation führten, aufgeschlüsselt nach Komponenten, • Späte UE, die mehr als 30 Tage nach der letzten Studienbehandlung auftraten (alle Komponenten) • Späte SUE, die mehr als 30 Tage nach der letzten Studienbehandlung auftraten (alle Komponenten) • Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit TEAE nach NCI-CTCAE \geq Grad 3 • Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit arzneimittelbedingten TEAE nach NCI-CTCAE \geq Grad 3 • Anzahl der Todesfälle ab Behandlungsbeginn bis zu 30 Tagen nach der letzten Dosis der zuletzt verabreichten Komponente der Studienmedikation • Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit TEAE, die zum Tod führten • Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit arzneimittelbedingten TEAE, die zum Tod führten • Anzahl aller Todesfälle bis zum Stichtag der Analyse <p>Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten mit TEAE, klassifiziert nach SOC und PT, wurden zusammengefasst. Zusammenfassungen wurden bereitgestellt für:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TEAEs • arzneimittelbedingte TEAE, • UE, die nach 30 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments erhoben wurden • Schwerwiegende TEAE, • SUE, die nach 30 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments erhoben wurden, • arzneimittelbedingte schwerwiegende TEAE,

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> • TEAE, die zum dauerhaften Absetzen eines beliebigen Bestandteils der Studienmedikation führten (nach Komponente), • arzneimittelbedingte TEAE, die zum dauerhaften Absetzen eines beliebigen Bestandteils der Studienmedikation führten (nach Komponente) • TEAE, die zu einer Dosisunterbrechung eines beliebigen Bestandteils der Studienmedikation führen (nach Komponente) • Arzneimittelbedingte TEAE, die zu einer Dosisunterbrechung eines beliebigen Bestandteils der Studienmedikation führten (nach Komponente) • TEAE, ausgenommen schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von $\geq 10\%$ in jeder Behandlungsarme, und • TEAE mit NCI-CTCAE \geq Grad 3 • Arzneimittelbedingte TEAE mit NCI-CTCAE \geq Grad 3 • Arzneimittelbedingte TEAE mit einem Unterschied in der Inzidenz zwischen den Behandlungsarmen (Arm A-Arm B) $> 10\%$ • Arzneimittelbedingte schwerwiegende TEAE mit einem Unterschied in der Inzidenz zwischen den Behandlungsarmen (Arm A-Arm B) $> 5\%$ <p>Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit TEAE und TEAE, die zum Tod führen, die nur als PT klassifiziert wurden, wurden nach Behandlungsarme und insgesamt zusammengefasst.</p> <p>Die Tabellen mit den zusammenfassenden Angaben zu den UE enthielten die Anzahl der Patienten und nicht die Anzahl der UE, außer bei schwerwiegenden TEAE und TEAE, die zum Tod führen. In diesem Fall wurde die Anzahl der UE aufgeführt. Trat bei einem Patienten ein bestimmtes UE mehr als einmal auf, wurde dieser Patient nur einmal für dieses Ereignis gewertet. Trat bei einem Patienten mehr als ein UE auf, das mit dem demselben PT kodiert wurde, wurde der Patient nur einmal für diesen PT gezählt. Trat bei einem Patienten mehr als eine UE innerhalb einer SOC auf, so wurde der Patient nur einmal in dieser SOC gezählt.</p> <p>Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten mit TEAE, klassifiziert nach SOC und PT, wurden nach NCI-CTCAE-Schweregrad und nach dem Zusammenhang mit der Studienmedikation zusammengefasst.</p> <p>Arzneimittelbedingte TEAE wurden in ähnlicher Weise nur nach Schweregrad dargestellt. Änderte sich der Schweregrad eines UE oder der Zusammenhang, wird der Patient nur einmal mit dem schlechtesten Schweregrad und dem höchsten Grad des Zusammenhangs gezählt. Tritt bei einem Patienten mehr als einmal ein Ereignis auf, bei welchem der Schweregrad nicht beurteilt wurde und</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen												
		<p>Ereignisse vorliegen mit Beurteilung des Schweregrads, wird das beurteilte Ereignis mit dem höchsten Grad gewertet. Tritt bei einem Patienten mehr als einmal ein Ereignis auf, welches nicht in Zusammenhang mit der Studienbehandlung steht und Ereignisse vorliegen, die durch die Studienbehandlung ausgelöst wurden, wird das Ereignis als "in Zusammenhang stehend" gewertet.</p> <p>Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten mit TEAE von Interesse (<i>Adverse Events of Special Interest</i>, AESI), klassifiziert nach SOC und PT, wurden ebenfalls zusammengefasst. Die Liste der zusammenfassenden AESI konnte sich im Laufe der Studie aufgrund der laufenden Pharmakovigilanz ändern. Sie wurde vor dem <i>Database Lock</i> finalisiert.</p> <p>AESI</p> <p>Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten mit AESI, klassifiziert nach SOC und PT, wurden zusammengefasst. Zusammenfassungen wurden bereitgestellt für:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AESI • SAESI • AESI nach NCI-CTCAE-Grad • AESI, die zum dauerhaften Abbruch führten • AESI, die zu Dosisunterbrechung führten • AESI, die zu Dosisreduktionen führten • AESI, die zur Reduktion der Dosisraten führten • AESI, die zum Tod führten <p>Die folgenden AESI wurden erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Übelkeit • Erbrechen • Abdominalschmerz • Überempfindlichkeitsreaktionen • Infusionsbedingte Reaktionen (IRRs) • Anämie • Neutropenie 												
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Folgende Subgruppenanalysen waren für die Endpunkte PFS, ORR und DOR, basierend auf IRC-Bewertungen, und OS präspezifiziert:</p> <table border="1" data-bbox="715 1749 1356 1989"> <thead> <tr> <th data-bbox="715 1749 1034 1787">Subgruppe</th> <th data-bbox="1034 1749 1356 1787">Merkmal</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="715 1787 1034 1825">Altersgruppe 1</td> <td data-bbox="1034 1787 1356 1825">≤ 65 vs. > 65 Jahre</td> </tr> <tr> <td data-bbox="715 1825 1034 1863">Altersgruppe 2</td> <td data-bbox="1034 1825 1356 1863">≤ 75 vs. >75 Jahre</td> </tr> <tr> <td data-bbox="715 1863 1034 1901">Geschlecht</td> <td data-bbox="1034 1863 1356 1901">männlich vs. weiblich</td> </tr> <tr> <td data-bbox="715 1901 1034 1939">Ethnische Zugehörigkeit</td> <td data-bbox="1034 1901 1356 1939">kaukasisch vs. asiatisch</td> </tr> <tr> <td data-bbox="715 1939 1034 1989">Rauchgewohnheiten</td> <td data-bbox="1034 1939 1356 1989">nie vs. aktuell vs. früher</td> </tr> </tbody> </table>	Subgruppe	Merkmal	Altersgruppe 1	≤ 65 vs. > 65 Jahre	Altersgruppe 2	≤ 75 vs. >75 Jahre	Geschlecht	männlich vs. weiblich	Ethnische Zugehörigkeit	kaukasisch vs. asiatisch	Rauchgewohnheiten	nie vs. aktuell vs. früher
Subgruppe	Merkmal													
Altersgruppe 1	≤ 65 vs. > 65 Jahre													
Altersgruppe 2	≤ 75 vs. >75 Jahre													
Geschlecht	männlich vs. weiblich													
Ethnische Zugehörigkeit	kaukasisch vs. asiatisch													
Rauchgewohnheiten	nie vs. aktuell vs. früher													

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen	
		Region	Asien vs. nicht-Asien
	Anzahl der Organe mit Metastasen	0-2 vs. ≥ 3	
	Vorherige Gastrektomie (total oder partiell)	nein vs. ja	
	Histologie (Tumortyp)	diffus vs. intestinal vs. gemischt / andere	
	Tumorlokalisation	Magen vs. GEJ, und innerhalb jeder Gruppe: Lokalisation des Tumors proximal vs. distal	
	Land	Japan vs. Nicht-Japan; China vs. Nicht-China	
Ergebnisse			
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)		
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsarme, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung / Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Insgesamt wurden 565 Patienten randomisiert, welche im Verhältnis 1:1 auf die beiden Behandlungsarme aufgeteilt wurden.</p> <p>a) Randomisiert (ITT):</p> <ul style="list-style-type: none"> Zolbetuximab + mFOLFOX6: 283 Placebo + mFOLFOX6: 282 <p>b) Patienten, die die Studienmedikation erhalten haben (SAF):</p> <ul style="list-style-type: none"> Zolbetuximab + mFOLFOX6: 279 Placebo + mFOLFOX6: 278 <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt (ITT):</p> <ul style="list-style-type: none"> Zolbetuximab + mFOLFOX6: 283 Placebo + mFOLFOX6: 282 	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Patientenfluss Abbildung 89	
14	Aufnahme / Rekrutierung		
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der Studienstart ist auf den 21. Juni 2018 datiert. Zwischen dem 21. Juni 2018 und dem 09. September 2022 (primärer Datenschnitt) wurden insgesamt 565 Patienten in die Studie randomisiert. Die im primären CSR (datiert vom 28. März 2023) enthaltenen Analysen basieren auf dem	

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Datenschnitt vom 09. September 2022 und bilden die finale Analyse des PFS und die Interimsanalyse des OS ab.</p> <p>Zur Präsentation der Ergebnisse auf dem ESMO-Kongress wurde ein zusätzlicher explorativer Datenschnitt getätigt: 29.06.2023.</p> <p>Der finale CSR basiert auf der finalen Analyse des OS zum Datenschnitt vom 08.09.2023.</p> <p><u>Beschreibung der Schlüsseldaten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienstart: 21.06. 2018 • Primärer Datenschnitt: 09.09.2022 • Explorativer Datenschnitt: 29.06.2023 • Finaler Datenschnitt: 08.09.2023
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist noch nicht abgeschlossen.
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>Quelle: (24, 26, 49, 72)</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

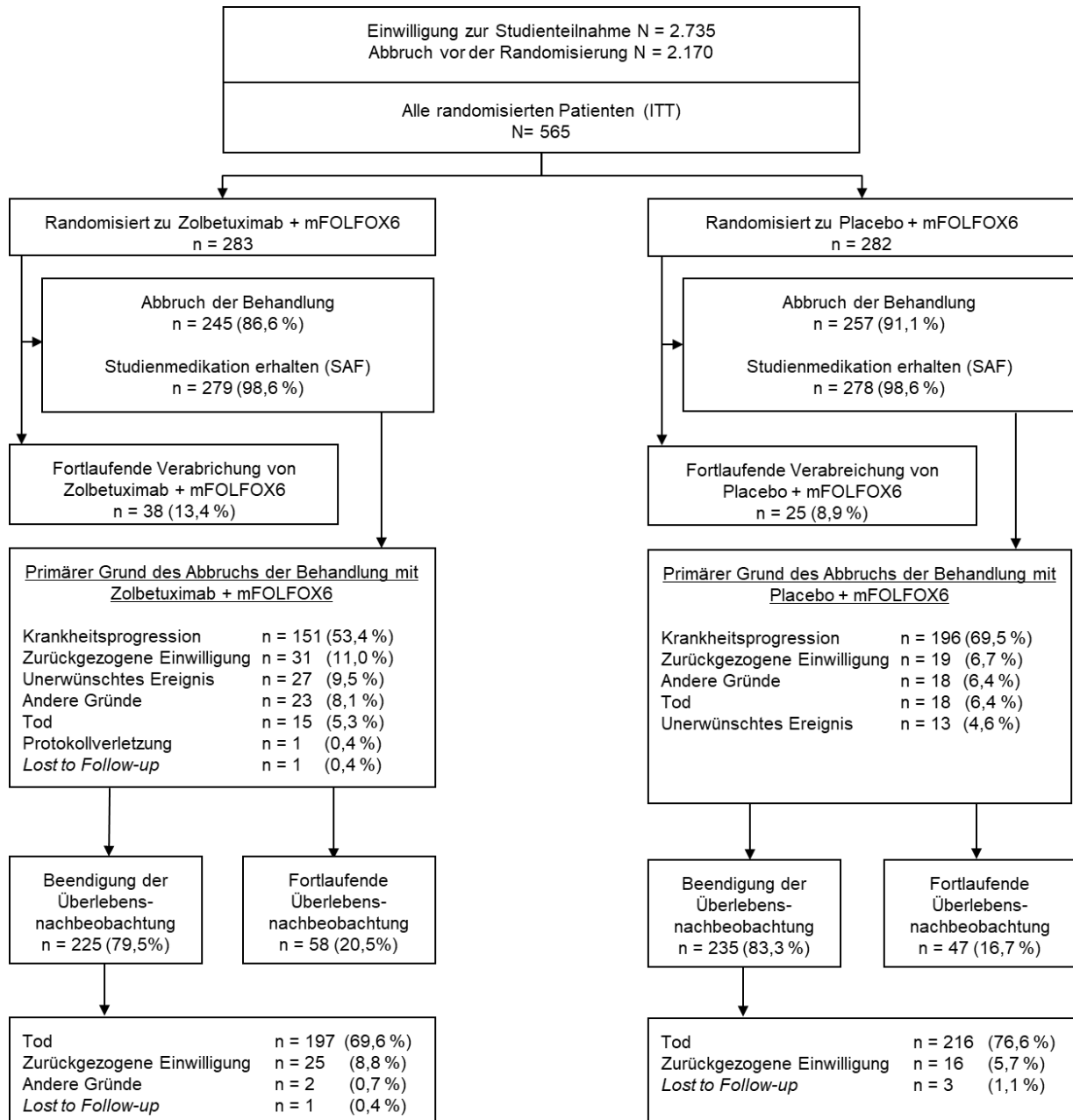


Abbildung 89: Flussdiagramm des Patientenflusses in der Studie SPOTLIGHT (finaler Datenschnitt vom 08.09.2023)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-126 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GLOW

Studie GLOW

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Astellas Pharma Global Development Inc. (APGD). Clinical Study Report: A Phase 3, Global, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Efficacy Study of Zolbetuximab (IMAB362) Plus CAPOX Compared with Placebo Plus CAPOX as First-line Treatment of Subjects with Claudin (CLDN) 18.2 Positive, HER2-Negative, Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma - GLOW. Stand: 27.03.2023. 2023.	A
Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD). Clinical Study Report: A Phase 3, Global, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Efficacy Study of Zolbetuximab (IMAB362) Plus CAPOX Compared with Placebo Plus CAPOX as First-line Treatment of Subjects with Claudin (CLDN) 18.2-Positive, HER2-Negative, Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma - GLOW. Stand: 19.07.2024. 2024.	B
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.	C
Astellas Pharma Global Development Inc. (APGD). Statistical Analysis Plan (SAP). Final Version 2.0. 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. Stand: 13.09.2022. 2022	D

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie (A, B, C, D).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es erfolgte eine zentrale Randomisierung der Patienten in einem Verhältnis von 1:1 auf den Zolbetuximab-Arm oder den Placebo-Arm (C, D).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Probanden wurden beim Screening im *Interactive Response Technology-System* (IRT) erfasst, um eine Probandennummer zu generieren. Die Randomisierungsnummer wurde auf Grundlage der vom IRT erhaltenen Informationen vergeben. Die Behandlung wurde daraufhin zufällig auf die zwei Studienarme durch das IRT-System zugeordnet und die Verdeckung der Gruppenzuteilung folglich gewährleistet (C, D).

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils in Kombination mit CAPOX. Alle Patienten, Prüfarzte, das Personal der Studienzentren sowie die Mitarbeiter des Sponsors und deren Vertreter waren somit hinsichtlich der beiden Studienarme verblindet, d. h. sie hatten keine Kenntnis von der jeweilig verabreichten Studienmedikation (A, B, C, D).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils in Kombination mit CAPOX. Alle Patienten, Prüfarzte, das Personal der Studienzentren sowie die Mitarbeiter des Sponsors und deren Vertreter waren somit hinsichtlich der beiden Studienarme verblindet, d. h. sie hatten keine Kenntnis von der jeweilig verabreichten Studienmedikation (A, B, C, D).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie GLOW handelt es um eine internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie. Es erfolgte eine zentrale Randomisierung der Patienten in einem Verhältnis von 1:1 auf den Zolbetuximab-Arm oder den Placebo-Arm. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch Mitteilung über die Zuweisung der Patienten zu einem der Behandlungsarme über ein *Interactive Response Technology-System* (IRT) gewährleistet. Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils in Kombination mit CAPOX. Unter Berücksichtigung der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, der verdeckten Gruppenzuteilung, der Verblindung der Patienten, behandelnden Ärzte sowie des Sponsors, einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung und hinsichtlich des Fehlens sonstiger endpunktübergreifender Verzerrungsaspekte wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene demnach insgesamt als niedrig eingestuft (A, B, C, D).

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität – Gesamtüberleben (OS)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils in Kombination mit CAPOX. Alle Patienten, Prüfarzte, das Personal der Studienzentren sowie die Mitarbeiter des Sponsors und deren Vertreter waren somit hinsichtlich der beiden Studienarme verblindet (A, B, C, D).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Der Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienberichten und der Publikation ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das „Gesamtüberleben (OS)“ zählt aufgrund seiner objektiven Bestimmbarkeit zu den harten klinischen Endpunkten, welcher ohne subjektive Beeinflussung durch die Patienten oder Prüfarzte erhoben werden kann. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (A, B, C, D).

Endpunkt: Morbidität – Progressionsfreies Überleben (PFS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils in Kombination mit CAPOX. Alle Patienten, Prüfarzte, das Personal der Studienzentren sowie die Mitarbeiter des Sponsors und deren Vertreter waren somit hinsichtlich der beiden Studienarme verblindet (A, B, C, D).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet entspricht. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (A, B, C, D).

Endpunkt: Morbidität – Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils in Kombination mit CAPOX. Alle Patienten, Prüfarzte, das Personal der Studienzentren sowie die Mitarbeiter des Sponsors und deren Vertreter waren somit hinsichtlich der beiden Studienarme verblindet (A, B, C, D).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Der Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienberichten und der Publikation ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (A, B, C, D).

Endpunkt: Morbidität – Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils in Kombination mit CAPOX. Alle Patienten, Prüfarzte, das Personal der Studienzentren sowie die Mitarbeiter des Sponsors und deren Vertreter waren somit hinsichtlich der beiden Studienarme verblindet (A, B, C, D).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Der Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienberichten und der Publikation ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (A, B, C, D).

Endpunkt: Morbidität – Symptomatik anhand des EORTC QLQ STO22**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils in Kombination mit CAPOX. Alle Patienten, Prüfarzte, das Personal der Studienzentren sowie die Mitarbeiter des Sponsors und deren Vertreter waren somit hinsichtlich der beiden Studienarme verblindet (A, B, C, D).

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Der Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-STO22“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienberichten und der Publikation ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-STO22“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (A, B, C, D).

Endpunkt: Morbidität – Schmerzintensität anhand der NRS**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils in Kombination mit CAPOX. Alle Patienten, Prüfarzte, das Personal der Studienzentren sowie die Mitarbeiter des Sponsors und deren Vertreter waren somit hinsichtlich der beiden Studienarme verblindet (A, B, C, D).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Der Endpunkt „Schmerzintensität anhand der NRS“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienberichten und der Publikation ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schmerzintensität anhand der NRS“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (A, B, C, D).

Endpunkt: Morbidität – EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils in Kombination mit CAPOX. Alle Patienten, Prüfarzte, das Personal der Studienzentren sowie die Mitarbeiter des Sponsors und deren Vertreter waren somit hinsichtlich der beiden Studienarme verblindet (A, B, C, D).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Der Endpunkt „EQ-5D VAS“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienberichten und der Publikation ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (A, B, C, D).

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils in Kombination mit CAPOX. Alle Patienten, Prüfarzte, das Personal der Studienzentren sowie die Mitarbeiter des Sponsors und deren Vertreter waren somit hinsichtlich der beiden Studienarme verblindet (A, B, C, D).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienberichten und der Publikation ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (A, B, C, D).

Endpunkt: Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse (UE)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils in Kombination mit CAPOX. Alle Patienten, Prüfarzte, das Personal der Studienzentren sowie die Mitarbeiter des Sponsors und deren Vertreter waren somit hinsichtlich der beiden Studienarme verblindet (A, B, C, D).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils in Kombination mit CAPOX. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde anhand der SAF-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienberichten und der Publikation ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (A, B, C, D).

Endpunkt: Sicherheit – Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) UE**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils in Kombination mit CAPOX. Alle Patienten, Prüfarzte, das Personal der Studienzentren sowie die Mitarbeiter des Sponsors und deren Vertreter waren somit hinsichtlich der beiden Studienarme verblindet (A, B, C, D).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils in Kombination mit CAPOX. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Die Klassifizierung der UE nach Schweregrad erfolgt zudem anhand von klar definierten Kriterien. Der Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) UE“ wurde anhand der SAF-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienberichten und der Publikation ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) UE“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (A, B, C, D).

Endpunkt: Sicherheit – Schwerwiegende UE (SUE)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils in Kombination mit CAPOX. Alle Patienten, Prüfarzte, das Personal der Studienzentren sowie die Mitarbeiter des Sponsors und deren Vertreter waren somit hinsichtlich der beiden Studienarme verblindet (A, B, C, D).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils in Kombination mit CAPOX. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Die Klassifizierung der SUE erfolgt zudem anhand von klar definierten Kriterien. Der Endpunkt „Schwerwiegende UE“ wurde anhand der SAF-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienberichten und der Publikation ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (A, B, C, D).

Endpunkt: Sicherheit – Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils in Kombination mit CAPOX. Alle Patienten, Prüfarzte, das Personal der Studienzentren sowie die Mitarbeiter des Sponsors und deren Vertreter waren somit hinsichtlich der beiden Studienarme verblindet (A, B, C, D).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils in Kombination mit CAPOX. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Der Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE“ wurde anhand der SAF-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienberichten und der Publikation ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (A, B, C, D).

Endpunkt: Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils in Kombination mit CAPOX. Alle Patienten, Prüfarzte, das Personal der Studienzentren sowie die Mitarbeiter des Sponsors und deren Vertreter waren somit hinsichtlich der beiden Studienarme verblindet (A, B, C, D).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils in Kombination mit CAPOX. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ wurde anhand der SAF-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienberichten und der Publikation ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (A, B, C, D).

Tabelle 4-127 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie FAST

Studie FAST

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Astellas Pharma Global Development Inc. (APGD). Clinical Study Report: Interim Analysis: 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). Stand: 07.09.2017. 2017	A
Astellas Pharma Global Development Inc. (APGD). 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). Stand: 23.08.2019. 2019.	B
Astellas Pharma Global Development Inc. (APGD). Study Protocol Version 8.0: 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). Stand: 11.09.2017. 2017.	C
GANYMED Pharmaceuticals AG (now Astellas Pharma Global Development Inc.). Statistical Analysis Plan (SAP): 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). Stand: 18.02.2016. 2016.	D

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie** **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte, multizentrische, offen durchgeführte Phase-II-Studie (A, B, C, D).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es erfolgte eine zentrale Randomisierung der Patienten in einem Verhältnis von 1:1 auf den EOX-Arm (Arm A) oder den Zollbetuximab (800/600 mg/m²) + EOX-Arm (Arm B). Mit der Aufnahme von Arm C (Zollbetuximab [1.000 mg/m²] + EOX) wurde die Randomisierung auf 1:1:7 umgestellt, um mehr Patienten in Arm C aufzunehmen und die Anzahl der Patienten in Arm A und Arm B zu erreichen. Sobald die Anzahl der Patienten in Arm C die Anzahl der Patienten in den Armen A und B erreicht hatte, wurde die Randomisierung auf 1:1:1 umgestellt, um die geplante Anzahl von Patienten zu erreichen (A, B, C).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung der Patienten erfolgte durch ein interaktives *Voice/Web Response System* (IxRS). Die Behandlung wurde daraufhin zufällig auf die drei Studienarme durch das IxRS-System zugeordnet und die Verdeckung der Gruppenzuteilung folglich gewährleistet (A, B).

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das offene Design der Studie waren sowohl die Patienten als auch die Behandler bzw. Prüfpärzte in Kenntnis der Studienmedikation (A, B, C, D).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das offene Design der Studie waren sowohl die Patienten als auch die Behandler bzw. Prüfpärzte in Kenntnis der Studienmedikation (A, B, C, D).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie FAST handelt sich um eine randomisierte, multizentrische, offen durchgeführte Phase-II-Studie. Unter Berücksichtigung der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, der ergebnisunabhängigen Berichterstattung und hinsichtlich des Fehlens sonstiger endpunktübergreifender Verzerrungsaspekte wird das Verzerrungspotenzial trotz des offenen Studiendesigns auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft (A, B, C, D).

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität – Gesamtüberleben (OS)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das offene Design der Studie waren sowohl die Patienten als auch die Behandler bzw. Prüfarzte in Kenntnis der Studienmedikation (A, B, C, D).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch das offene Studiendesign hatten sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation. Der Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Zudem zählt das „Gesamtüberleben (OS)“ aufgrund seiner objektiven Bestimmbarkeit zu den harten klinischen Endpunkten, welcher ohne subjektive Beeinflussung durch die Patienten oder Prüfarzte erhoben werden kann. Die fehlende Verblindung ist demnach für die Aussagekraft der Ergebnisse irrelevant und führt zu keiner Verzerrung auf Endpunktebene. Aus den Studienberichten und den Publikationen ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (A, B, C, D).

Endpunkt: Morbidität – Progressionsfreies Überleben (PFS)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das offene Design der Studie waren sowohl die Patienten als auch die Behandler bzw. Prüfarzte in Kenntnis der Studienmedikation (A, B, C, D).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch das offene Studiendesign hatten sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation. Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für die Beurteilung einer Krankheitsprogression liegen klar definierte Kriterien nach RECIST Version 1.1 vor, weshalb nicht von einer potenziellen Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns ausgegangen werden kann. Des Weiteren wurde das PFS sowohl durch das verblindete IRC (Hauptanalyse) als auch durch den Prüfarzt (Sensitivitätsanalyse) bewertet. Die fehlende Verblindung von Patienten und Prüfarzt ist demnach für die Aussagekraft der Ergebnisse irrelevant und führt zu keiner Verzerrung auf Endpunktebene. Aus den Studienberichten und den Publikationen ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (A, B, C, D).

Endpunkt: Morbidität – Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das offene Design der Studie waren sowohl die Patienten als auch die Behandler bzw. Prüfer in Kenntnis der Studienmedikation (A, B, C, D).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Durch das offene Studiendesign hatten sowohl die Patienten als auch die Prüfer Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation. Eine potenzielle Verzerrung durch die subjektive Beantwortung des Fragebogens durch den Patienten kann nicht ausgeschlossen werden. Der Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienberichten und den Publikationen ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde daher insgesamt mit hoch bewertet (A, B, C, D)

Endpunkt: Morbidität – Symptomatik anhand des EORTC QLQ STO22**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das offene Design der Studie waren sowohl die Patienten als auch die Behandler bzw. Prüfer in Kenntnis der Studienmedikation (A, B, C, D).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Durch das offene Studiendesign hatten sowohl die Patienten als auch die Prüfer Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation. Eine potenzielle Verzerrung durch die subjektive Beantwortung des Fragebogens durch den Patienten kann nicht ausgeschlossen werden. Der Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ STO22“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet. Aus den Studienberichten und den Publikationen ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ STO22“ wurde daher insgesamt mit hoch bewertet (A, B, C, D).

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das offene Design der Studie waren sowohl die Patienten als auch die Behandler bzw. Prüfarzte in Kenntnis der Studienmedikation (A, B, C, D).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Durch das offene Studiendesign hatten sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation. Eine potenzielle Verzerrung durch die subjektive Beantwortung des Fragebogens durch den Patienten kann nicht ausgeschlossen werden. Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienberichten und den Publikationen ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde daher insgesamt mit hoch bewertet (A, B, C, D).

Endpunkt: Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse (UE)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das offene Design der Studie waren sowohl die Patienten als auch die Behandler bzw. Prüfarzte in Kenntnis der Studienmedikation (A, B, C, D).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Durch das offene Studiendesign hatten sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation. Die fehlende Verblindung hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial, da die Kenntnis der Studienmedikation die Klassifizierung der UE nicht beeinflusst. Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde anhand der mSAF-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienberichten und den Publikationen ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (A, B, C, D).

Endpunkt: Sicherheit – Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) UE**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das offene Design der Studie waren sowohl die Patienten als auch die Behandler bzw. Prüfarzte in Kenntnis der Studienmedikation (A, B, C, D).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Durch das offene Studiendesign hatten sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation. Die fehlende Verblindung hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial, da die Kenntnis der Studienmedikation die Klassifizierung der UE nicht beeinflusst. Der Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) UE“ wurde anhand der mSAF-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienberichten und den Publikationen ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) UE“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (A, B, C, D).

Endpunkt: Sicherheit – Schwerwiegende UE (SUE)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das offene Design der Studie waren sowohl die Patienten als auch die Behandler bzw. Prüfarzte in Kenntnis der Studienmedikation (A, B, C, D).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Durch das offene Studiendesign hatten sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation. Die fehlende Verblindung hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial, da die Kenntnis der Studienmedikation die Klassifizierung der UE nicht beeinflusst. Der Endpunkt „Schwerwiegende UE“ wurde anhand der mSAF-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienberichten und den Publikationen ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (A, B, C, D).

Endpunkt: Sicherheit – Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das offene Design der Studie waren sowohl die Patienten als auch die Behandler bzw. Prüffärzte in Kenntnis der Studienmedikation (A, B, C, D).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Durch das offene Studiendesign hatten sowohl die Patienten als auch die Prüffärzte Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation. Die fehlende Verblindung hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial, da die Kenntnis der Studienmedikation die Klassifizierung der UE nicht beeinflusst. Der Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE“ wurde anhand der mSAF-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienberichten und den Publikationen ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (A, B, C, D).

Endpunkt: Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das offene Design der Studie waren sowohl die Patienten als auch die Behandler bzw. Prüfarzte in Kenntnis der Studienmedikation (A, B, C, D).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Durch das offene Studiendesign hatten sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation. Die fehlende Verblindung hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial, da die Kenntnis der Studienmedikation die Klassifizierung der UE nicht beeinflusst. Der Endpunkt „UEBI“ wurde anhand der mSAF-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienberichten und den Publikationen ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „UEBI“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (A, B, C, D).

Tabelle 4-128 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SPOTLIGHT (ergänzende Darstellung)

Studie SPOTLIGHT (ergänzende Darstellung)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Astellas Pharma Global Development Inc. (APGD). Clinical Study Report: A Phase 3, Global, Multicenter, 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. Stand: 28.03.2023. 2023.	A
Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD). Clinical Study Report: A Phase 3, Global, Multicenter, 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 - SPOTLIGHT. Version 2.0. Stand: 06.03.2024. 2024.	B
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.	C
Astellas Pharma Global Development Inc. (APGD). Statistical Analysis Plan (SAP). Final Version 2.0. 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. Stand: 13.09.2022. 2022	D

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie (A, B, C, D).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es erfolgte eine zentrale Randomisierung der Patienten in einem Verhältnis von 1:1 auf den Zolbetuximab-Arm oder den Placebo-Arm (C, D).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Probanden wurden beim Screening im *Interactive Response Technology-System* (IRT) erfasst, um eine Probandennummer zu generieren. Die Randomisierungsnummer wurde auf Grundlage der vom IRT erhaltenen Informationen vergeben. Die Behandlung wurde daraufhin zufällig auf die zwei Studienarme durch das IRT-System zugeordnet und die Verdeckung der Gruppenzuteilung folglich gewährleistet (C, D).

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils in Kombination mit mFOLFOX6. Alle Patienten, Prüfarzte, das Personal der Studienzentren sowie die Mitarbeiter des Sponsors und deren Vertreter waren somit hinsichtlich der beiden Studienarme verblindet, d. h. sie hatten keine Kenntnis von der jeweilig verabreichten Studienmedikation (A, B, C, D).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils in Kombination mit mFOLFOX6. Alle Patienten, Prüfarzte, das Personal der Studienzentren sowie die Mitarbeiter des Sponsors und deren Vertreter waren somit hinsichtlich der beiden Studienarme verblindet, d. h. sie hatten keine Kenntnis von der jeweilig verabreichten Studienmedikation (A, B, C, D).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie SPOTLIGHT handelt es um eine internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie. Es erfolgte eine zentrale Randomisierung der Patienten in einem Verhältnis von 1:1 auf den Zolbetuximab-Arm oder den Placebo-Arm. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch Mitteilung über die Zuweisung der Patienten zu einer Behandlungsarme über ein *Interactive Response Technology-System* (IRT) gewährleistet. Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils in Kombination mit mFOLFOX6. Unter Berücksichtigung der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, der verdeckten Gruppenzuteilung, der Verblindung der Patienten, behandelnden Ärzte sowie des Sponsors, einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung und hinsichtlich des Fehlens sonstiger endpunktübergreifender Verzerrungsaspekte wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene demnach insgesamt als niedrig eingestuft (A, B, C, D).

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität – Gesamtüberleben (OS)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils in Kombination mit mFOLFOX6. Alle Patienten, Prüfarzte, das Personal der Studienzentren sowie die Mitarbeiter des Sponsors und deren Vertreter waren somit hinsichtlich der beiden Studienarme verblindet (A, B, C, D).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Der Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Zudem zählt das „Gesamtüberleben (OS)“ aufgrund seiner objektiven Bestimmbarkeit zu den harten klinischen Endpunkten, welcher ohne subjektive Beeinflussung durch die Patienten oder Prüfarzte erhoben werden kann. Aus den Studienberichten und den Publikationen ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (A, B, C, D).

Endpunkt: Morbidität – Progressionsfreies Überleben (PFS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils in Kombination mit mFOLFOX6. Alle Patienten, Prüfarzte, das Personal der Studienzentren sowie die Mitarbeiter des Sponsors und deren Vertreter waren somit hinsichtlich der beiden Studienarme verblindet (A, B, C, D).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet entspricht. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienberichten und den Publikationen ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (A, B, C, D).

Endpunkt: Morbidität – Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils in Kombination mit mFOLFOX6. Alle Patienten, Prüfarzte, das Personal der Studienzentren sowie die Mitarbeiter des Sponsors und deren Vertreter waren somit hinsichtlich der beiden Studienarme verblindet (A, B, C, D).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Der Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienberichten und den Publikationen ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (A, B, C, D).

Endpunkt: Morbidität – Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils in Kombination mit mFOLFOX6. Alle Patienten, Prüfarzte, das Personal der Studienzentren sowie die Mitarbeiter des Sponsors und deren Vertreter waren somit hinsichtlich der beiden Studienarme verblindet (A, B, C, D).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Der Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienberichten und den Publikationen ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (A, B, C, D).

Endpunkt: Morbidität – Schmerzintensität anhand der NRS**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils in Kombination mit mFOLFOX6. Alle Patienten, Prüfarzte, das Personal der Studienzentren sowie die Mitarbeiter des Sponsors und deren Vertreter waren somit hinsichtlich der beiden Studienarme verblindet (A, B, C, D).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Der Endpunkt „Schmerzintensität anhand der NRS“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienberichten und den Publikationen ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schmerzintensität anhand der NRS“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (A, B, C, D).

Endpunkt: Morbidität – EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils in Kombination mit mFOLFOX6. Alle Patienten, Prüfarzte, das Personal der Studienzentren sowie die Mitarbeiter des Sponsors und deren Vertreter waren somit hinsichtlich der beiden Studienarme verblindet (A, B, C, D).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Der Endpunkt „EQ-5D VAS“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienberichten und den Publikationen ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (A, B, C, D).

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils in Kombination mit mFOLFOX6. Alle Patienten, Prüfarzte, das Personal der Studienzentren sowie die Mitarbeiter des Sponsors und deren Vertreter waren somit hinsichtlich der beiden Studienarme verblindet (A, B, C, D).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienberichten und den Publikationen ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (A, B, C, D).

Endpunkt: Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse (UE)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils in Kombination mit mFOLFOX6. Alle Patienten, Prüfarzte, das Personal der Studienzentren sowie die Mitarbeiter des Sponsors und deren Vertreter waren somit hinsichtlich der beiden Studienarme verblindet (A, B, C, D).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils in Kombination mit mFOLFOX6. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde anhand der SAF-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Den unterschiedlichen Behandlungsdauern wurde mittels der durchgeführten Ereigniszeitanalysen Rechnung getragen. Aus den Studienberichten und den Publikationen ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (A, B, C, D).

Endpunkt: Sicherheit – Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) UE**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils in Kombination mit mFOLFOX6. Alle Patienten, Prüfarzte, das Personal der Studienzentren sowie die Mitarbeiter des Sponsors und deren Vertreter waren somit hinsichtlich der beiden Studienarme verblindet (A, B, C, D).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils in Kombination mit mFOLFOX6. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Die Klassifizierung der UE nach Schweregrad erfolgt zudem anhand von klar definierten Kriterien. Der Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) UE“ wurde anhand der SAF-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Den unterschiedlichen Behandlungsdauern wurde mittels der durchgeführten Ereigniszeitanalysen Rechnung getragen. Aus den Studienberichten und den Publikationen ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) UE“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (A, B, C, D).

Endpunkt: Sicherheit – Schwerwiegende UE (SUE)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils in Kombination mit mFOLFOX6. Alle Patienten, Prüfarzte, das Personal der Studienzentren sowie die Mitarbeiter des Sponsors und deren Vertreter waren somit hinsichtlich der beiden Studienarme verblindet (A, B, C, D).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch das offene Studiendesign hatten sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation. Ein möglicher Einfluss der Kenntnis der Studienmedikation auf das Verzerrungspotenzial wird als gering angesehen, da die Klassifizierung, insbesondere der schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, anhand von klar definierten Kriterien erfolgt. Der Endpunkt „Schwerwiegende UE“ wurde anhand der mSAF-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienberichten und den Publikationen ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (A, B, C, D).

Endpunkt: Sicherheit – Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils in Kombination mit mFOLFOX6. Alle Patienten, Prüfarzte, das Personal der Studienzentren sowie die Mitarbeiter des Sponsors und deren Vertreter waren somit hinsichtlich der beiden Studienarme verblindet (A, B, C, D).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils in Kombination mit mFOLFOX6. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Der Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE“ wurde anhand der SAF-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienberichten und den Publikationen ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (A, B, C, D).

Endpunkt: Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils in Kombination mit mFOLFOX6. Alle Patienten, Prüfarzte, das Personal der Studienzentren sowie die Mitarbeiter des Sponsors und deren Vertreter waren somit hinsichtlich der beiden Studienarme verblindet (A, B, C, D).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils in Kombination mit mFOLFOX6. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ wurde anhand der SAF-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Den unterschiedlichen Behandlungsdauern wurde mittels der durchgeführten Ereigniszeitanalysen Rechnung getragen. Aus den Studienberichten und den Publikationen ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (A, B, C, D).

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten 3 Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
