

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Zolbetuximab

Datum der Veröffentlichung: 3. Februar 2025

Version 1.0

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Hintergrund.....	6
1 Fragestellung.....	7
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	8
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	8
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien	9
2.3 Endpunkte	19
2.3.1 Mortalität.....	20
2.3.2 Morbidität.....	20
2.3.3 Lebensqualität	25
2.3.4 Sicherheit	25
2.3.5 Erhebungszeitpunkte	27
2.4 Statistische Methoden.....	28
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	29
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien.....	31
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	31
3.2 Mortalität	37
3.3 Morbidität	39
3.4 Lebensqualität.....	40
3.5 Sicherheit	40
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	62
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Zolbetuximab	62
4.2 Design und Methodik der Studie.....	63
4.3 Mortalität	65
4.4 Morbidität	65
4.5 Lebensqualität.....	65
4.6 Sicherheit	66
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	67
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	68
Referenzen	70
Anhang	72

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis	8
Tabelle 2: Charakterisierung der Studien GLOW und SPOTLIGHT	10
Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studien GLOW und SPOTLIGHT	15
Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention und Kontrolle der Studien GLOW und SPOTLIGHT	16
Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studien GLOW und SPOTLIGHT	19
Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in den Studien GLOW und SPOTLIGHT	27
Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studien GLOW und SPOTLIGHT	29
Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studien GLOW und SPOTLIGHT	30
Tabelle 9: Allgemeine Angaben; Studien GLOW und SPOTLIGHT	31
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation, Studien GLOW und SPOTLIGHT	32
Tabelle 11: Begleitmedikation $\geq 20\%$; Studien GLOW und SPOTLIGHT	35
Tabelle 12: Folgetherapien $\geq 10\%$; Studien GLOW und SPOTLIGHT	36
Tabelle 13: Gesamtüberleben; Studien GLOW (Datenschnitt: 12.01.2024) und SPOTLIGHT (Datenschnitt: 08.09.2023), ITT-Population	37
Tabelle 14: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studien GLOW (Datenschnitt: 12.01.2024) und SPOTLIGHT (Datenschnitt: 08.09.2023), Sicherheitspopulation	41
Tabelle 15: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ oder ≥ 10 Personen in mind. einem Studienarm, nach MedDRA-Systemorganklassen und Preferred Terms; Studien GLOW (Datenschnitt: 12.01.2024) und SPOTLIGHT (Datenschnitt: 08.09.2023), Sicherheitspopulation	42
Tabelle 16: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit Inzidenz $\geq 5\%$ oder ≥ 10 Personen in mind. einem Studienarm, nach MedDRA-Systemorganklassen und Preferred Terms; Studien GLOW (Datenschnitt: 12.01.2024) und SPOTLIGHT (Datenschnitt: 08.09.2023), Sicherheitspopulation	53
Tabelle 17: SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ oder ≥ 10 Personen in mind. einem Studienarm nach MedDRA-Systemorganklassen und Preferred Term; Studien GLOW (Datenschnitt: 12.01.2024) und SPOTLIGHT (Datenschnitt: 08.09.2023), Sicherheitspopulation	57
Tabelle 18: UE von besonderem Interesse; Studien GLOW (Datenschnitt: 12.01.2024) und SPOTLIGHT (Datenschnitt: 08.09.2023), Sicherheitspopulation	59
Tabelle 19: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien GLOW und SPOTLIGHT	68
Tabelle 20: Progressionsfreies Überleben; Studien GLOW (Datenschnitt: 12.01.2024) und SPOTLIGHT (Datenschnitt: 08.09.2023), ITT-Population	73

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“; Studie GLOW (Datenschnitt: 12.01.2024), ITT-Population.....	38
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“; Studie SPOTLIGHT (Datenschnitt: 08.09.2023), ITT-Population.....	39
Abbildung 3: Empfohlene Dosis von Zolbetuximab gemäß Fachinformation.....	72
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für „Progressionsfreies Überleben“; Studie GLOW (Datenschnitt: 12.01.2024), ITT-Population.....	74
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für „Progressionsfreies Überleben“; Studie SPOTLIGHT (Datenschnitt: 08.09.2023), ITT-Population.....	75

Abkürzungsverzeichnis

AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CAPOX	Capecitabin + Oxaliplatin
CLDN	Claudin
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete Response)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-5L-VAS	Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension 5-Level
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEJ	Gastroösophagealer Übergang (Gastro-oesophageal Junction)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mFOLFOX6	modifiziertes FOLFOX-6-Schema: Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure
mITT	modifizierte Intention to Treat
N	Anzahl
NRS	Numerische Bewertungsskala
ORR	Gesamtansprechrate (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben
PFS	Progressionsfreies Überleben
PFS2	Progressionsfreies Überleben der nachfolgenden Therapie
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (Patient-Reported Outcome)
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire
QLQ-OG25	Quality of Life Questionnaire – Oesophago-Gastric Module
QLQ-STO22	Quality of Life Questionnaire – Gastric Cancer Module
RECIST 1.1	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	Behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis (Treatment-Emergent Adverse Event)
UE	Unerwünschtes Ereignis
TTP	Zeit bis zur Progression
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

Hintergrund

Zolbetuximab ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

Der G-BA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Zolbetuximab zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Zolbetuximab in seiner Sitzung am 28. Januar 2025 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 31. Oktober 2024 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 3. Februar 2025 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Zolbetuximab (VYLOY™) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation [4]:

In Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platinhaltiger 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), deren Tumore Claudin (CLDN)-18.2-positiv sind.

Die zugelassene Dosierung von Zolbetuximab beträgt 800 mg/m² Körperoberfläche im ersten Zyklus und 600 mg/m² Körperoberfläche in allen weiteren Zyklen (siehe Anhang).

Die Behandlung soll bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgeführt werden.

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studiename	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
Studien zum Wirkstoff				
GLOW ¹⁾	Ja	Ja	Ja	--
FAST ²⁾	Ja	Ja	Nein	Fehlender Nachweis, dass die Studienpopulation dem Anwendungsgebiet entspricht.
SPOTLIGHT ¹⁾	Ja	Ergänzende Darstellung	Ja	--

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

²⁾ Ergänzende Studie gemäß EPAR.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Die Studie GLOW und die vom pU ergänzend dargestellte Studie SPOTLIGHT werden in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Die im Dossier dargestellte Studie FAST wird für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da unklar ist, ob die Population dem Anwendungsgebiet entspricht.

Zolbetuximab ist für Patientinnen und Patienten mit HER2-negativen Adenokarzinomen des Magens und des GEJ zugelassen, deren Tumore CLDN-18.2-positiv sind. Da die Studienpopulation bei der Studie FAST umfassender als das Anwendungsgebiet war, bildete der pU im Dossier die modifizierte ITT-Population (mITT) mit Kriterien analog zum Anwendungsgebiet ab. Ausgeschlossen wurden u. a. Personen mit positivem HER2-Status; Personen mit einem unbekanntem HER2-Status wurden nicht ausgeschlossen. Bei insgesamt 88 % der mITT-Population der Studie FAST fehlten Angaben zum HER2-Status. Zur Abschätzung des Anteils an Personen mit positivem HER2-Status unter den Personen mit unbekanntem HER2-Status wurden im Rahmen der Nutzenbewertung epidemiologische Daten zur Verteilung des HER2-Status herangezogen. Nach diesen ist beim fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinom des Magens ein Anteil an HER2-positiven Tumoren von bis zu ca. 23 % (bei intestinalem Subtyp von bis zu 33 %) möglich [1,8,12] und beim Tumor des GEJ ein Anteil von bis zu ca. 33 % [2,8,12]. Ein positiver HER2-Status ist demzufolge nicht so selten, dass sicher davon ausgegangen werden kann, dass der Anteil an HER2-negativen Personen in der Studie FAST bei mindestens 80 % liegt.

Darüber hinaus ist im heutigen Versorgungsalltag nicht von einem derart hohen Anteil von Personen mit unbekanntem HER2-Status auszugehen. Denn bei Adenokarzinomen des Magens oder des GEJ ist vor Beginn einer palliativen medikamentösen Therapie eine Testung des HER2-Status vorgesehen, da ein HER2-positiver-Status als positiver prädiktiver Faktor für eine potentielle Therapie mit dem Wirkstoff Trastuzumab gilt [12].

Zur Nutzenbewertung für Zolbetuximab herangezogene Unterlagen

- Dossier des pU zu Zolbetuximab [3]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [10]
- Studienberichte inkl. Studienprotokolle und statistische Analysepläne (SAP und PRO SAP) der Studien GLOW (8951-CL-0302), SPOTLIGHT (8951-CL-0301) und FAST (8951-CL-0202) [5,6,7]
- Fachinformation zu Zolbetuximab [4]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien

Die Nutzenbewertung von Zolbetuximab im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert auf den Zulassungsstudien GLOW (8951-CL-0302) und SPOTLIGHT (8951-CL-0301). Die Studien und Interventionen werden in den Tabellen 2 bis 4 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studien GLOW und SPOTLIGHT

Charakteristikum	Studie GLOW	Studie SPOTLIGHT
Design und Studienablauf	<p>Multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie, RCT</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Wirksamkeit von Zolbetuximab in Kombination mit CAPOX im Vergleich zu Placebo in Kombination mit CAPOX. • Erstlinienbehandlung erwachsener Personen mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN-positiv sind. • Stratifizierte 1:1-Randomisierung nach: <ul style="list-style-type: none"> ○ Region (Asien; Nicht-Asien) ○ Anzahl der Organe mit Metastasen (0–2; ≥ 3) ○ Vorherige Gastrektomie (ja; nein) <p><u>Studienperioden</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening (Tag -45 bis Tag -1) • Behandlungsphase <ul style="list-style-type: none"> ○ Arm A: Zolbetuximab (800 mg/m² in Zyklus 1, gefolgt von 600 mg/m² alle 3 Wochen) in Kombination mit CAPOX. ○ Arm B: Placebo in Kombination mit CAPOX. ○ Behandlung bis zur radiologischen Krankheitsprogression beurteilt durch ein IRC, inakzeptabler Toxizität, Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie oder dem Eintreten weiterer Kriterien für einen Behandlungsabbruch. • Sicherheits-Follow-up: Bis 30 und 90 Tage nach der letzten Einnahme von Zolbetuximab/Placebo. • Post-Treatment-Follow-up: Bis zur Krankheitsprogression oder dem Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie. • Überlebens-Follow-up: Bis zum Tod. <p>Der finale Datenschnitt liegt vor.</p>	<p>Multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie, RCT</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Wirksamkeit von Zolbetuximab in Kombination mit mFOLFOX6 im Vergleich zu Placebo in Kombination mit mFOLFOX6. • Erstlinienbehandlung von Personen mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN-positiv sind. • Stratifizierte 1:1-Randomisierung nach: <ul style="list-style-type: none"> ○ Region (Asien; Nicht-Asien) ○ Anzahl der Organe mit Metastasen (0–2; ≥ 3) ○ Vorherige Gastrektomie (ja; nein) <p><u>Studienperioden</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening (Tag -45 bis -1) • Behandlungsphase <ul style="list-style-type: none"> ○ Arm A: Zolbetuximab (800 mg/m² in Zyklus 1 gefolgt von 600 mg/m² alle 3 Wochen) in Kombination mit mFOLFOX6. ○ Arm B: Placebo in Kombination mit mFOLFOX6. ○ Behandlung bis zur radiologischen Krankheitsprogression beurteilt durch ein IRC, inakzeptabler Toxizität, Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie oder dem Eintreten weiterer Kriterien für einen Behandlungsabbruch. • Sicherheits-Follow-up: bis 30 und 90 Tage nach der letzten Einnahme von Zolbetuximab/Placebo. • Post-Treatment-Follow-up: Bis zur Krankheitsprogression oder dem Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie. • Überlebens-Follow-up: Bis zum Tod. <p>Der finale Datenschnitt liegt vor.</p>

Charakteristikum	Studie GLOW	Studie SPOTLIGHT
Population	<p>Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien GLOW und SPOTLIGHT sind identisch.</p> <p>Wesentliche Einschlusskriterien <u>Krankheitsspezifische Kriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Histologisch bestätigte Diagnose eines Adenokarzinoms des Magens oder des GEJ. • Radiologisch bestätigte, lokal fortgeschrittene, inoperable oder metastasierte Erkrankung innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung. • Radiologisch auswertbare Erkrankung (messbare u./o. nicht messbare Erkrankung gemäß RECIST 1.1). • Der Tumor exprimiert CLDN-18.2 in ≥ 75 % der Tumorzellen und wies eine moderate bis starke membranöse Färbung anhand eines zentralen IHC-Tests auf. • HER2-negativer Tumor, beurteilt anhand lokaler oder zentraler Tests an einer Magen- oder GEJ-Tumorprobe. • Alter ≥ 18 Jahre. <p><u>Physische Befunde oder Laborbefunde</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ECOG-PS von 0 bis 1. • Lebenserwartung von ≥ 12 Wochen. • Adäquate Organ- und hämatologische Funktionen, definiert anhand: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hämoglobin ○ Absolute Neutrophilenzahl ○ Thrombozytenzahl ○ Albumin ○ Gesamtbilirubin ○ Aspartat-Aminotransferase und Alanin-Aminotransferase ○ Kreatinin-Clearance ○ Prothrombinzeit/INR und PTT. 	<p>Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien GLOW und SPOTLIGHT sind identisch.</p> <p>Wesentliche Einschlusskriterien <u>Krankheitsspezifische Kriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • histologisch bestätigte Diagnose eines Adenokarzinoms des Magens oder des GEJ. • radiologisch bestätigte, lokal fortgeschrittene, inoperable oder metastasierte Erkrankung innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung. • Radiologisch auswertbare Erkrankung (messbare u./o. nicht messbare Erkrankung gemäß RECIST 1.1). • Der Tumor exprimiert CLDN-18.2 in ≥ 75 % der Tumorzellen und wies eine moderate bis starke membranöse Färbung anhand eines zentralen IHC-Tests auf. • HER2-negativer Tumor, beurteilt anhand lokaler oder zentraler Tests an einer Magen- oder GEJ-Tumorprobe. • Alter ≥ 18 Jahre. <p><u>Physische oder Laborbefunde</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ECOG-PS von 0 bis 1. • Lebenserwartung von ≥ 12 Wochen. • Adäquate Organ- und hämatologische Funktionen, definiert anhand: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hämoglobin ○ Absoluter Neutrophilenzahl ○ Thrombozytenzahl ○ Albumin ○ Gesamtbilirubin ○ Aspartat-Aminotransferase und Alanin-Aminotransferase ○ Kreatinin-Clearance ○ Prothrombinzeit/INR und PTT.

Charakteristikum	Studie GLOW	Studie SPOTLIGHT
	<p>Wesentliche Ausschlusskriterien <u>Verbotene Behandlungen oder Therapien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorherige systemische Chemotherapie eines lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten Adenokarzinoms des Magens oder des GEJ. Die Patientin / Der Patient durfte aber entweder eine neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie, Immuntherapie oder andere systemische Krebstherapien erhalten haben, sofern diese mind. 6 Monate vor Randomisierung abgeschlossen worden war. • Strahlentherapie eines lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten Adenokarzinom des Magens oder des GEJ ≤ 14 Tage vor Randomisierung und die Patienten / der Patient hat sich nicht von einer damit verbundenen Toxizität erholt. • Systemische immunsuppressive Therapie, einschl. systemischer Kortikosteroide innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung. <p><u>Anamnese oder gleichzeitige Erkrankung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bekannter DPD-Mangel. • Vollständiges Gastric Outlet Syndrom oder partielles Gastric Outlet Syndrom mit anhaltendem oder wiederkehrendem Erbrechen. • Signifikante Magenblutungen u./o. unbehandelte Magengeschwüre. • Signifikante kardiovaskuläre Erkrankung, einschließlich einer der folgenden Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Herzinsuffizienz (definiert als NYHA-Klasse III oder IV), Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, koronare Angioplastie, Stenting, koronare Bypass-Transplantation, zerebrovaskulärer Unfall oder hypertensive Krise innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung. ○ Klinisch signifikante ventrikuläre Arrhythmien. ○ QTc-Intervall > 450 msec. bei männlichen Patienten, QTc-Intervall > 470 msec. bei weiblichen Patienten. ○ Herzrhythmusstörungen, die Antiarrhythmika erfordern. • Metastasen des ZNS u./o. eine karzinomatöse Meningitis aufgrund des Magen-/GEJ-Karzinoms. 	<p>Wesentliche Ausschlusskriterien <u>Verbotene Behandlungen oder Therapien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorherige systemische Chemotherapie eines lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten Adenokarzinoms des Magens oder des GEJ. Die Patientin / Der Patient durfte aber entweder eine neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie, Immuntherapie oder andere systemische Krebstherapien erhalten haben, sofern diese mind. 6 Monate vor Randomisierung abgeschlossen worden war. • Strahlentherapie eines lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten Adenokarzinom des Magens oder des GEJ ≤ 14 Tage vor Randomisierung und die Patienten / der Patient hat sich nicht von einer damit verbundenen Toxizität erholt. • Systemische immunsuppressive Therapie, einschl. systemischer Kortikosteroide innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung. <p><u>Anamnese oder gleichzeitige Erkrankung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bekannter DPD-Mangel. • Vollständiges Gastric Outlet Syndrom oder partielles Gastric Outlet Syndrom mit anhaltendem oder wiederkehrendem Erbrechen. • Signifikante Magenblutungen u./o. unbehandelte Magengeschwüre. • Signifikante kardiovaskuläre Erkrankung, einschließlich einer der folgenden Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Herzinsuffizienz (definiert als NYHA-Klasse III oder IV), Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, koronare Angioplastie, Stenting, koronare Bypass-Transplantation, zerebrovaskulärer Unfall oder hypertensive Krise innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung. ○ Klinisch signifikante ventrikuläre Arrhythmien. ○ QTc-Intervall > 450 msec. bei männlichen Patienten, QTc-Intervall > 470 msec. bei weiblichen Patienten. ○ Herzrhythmusstörungen, die Antiarrhythmika erfordern. • Metastasen des ZNS u./o. eine karzinomatöse Meningitis aufgrund des Magen-/GEJ-Karzinoms.

Charakteristikum	Studie GLOW	Studie SPOTLIGHT
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	Gescreent gesamt: N = 2.333 Randomisiert/Eingeschlossen: N = 507 Intervention: Zolbetuximab + CAPOX: N = 254 Kontrolle: Placebo + CAPOX: N = 253	Gescreent gesamt: N = 2.735 Randomisiert/Eingeschlossen: N = 565 Intervention: Zolbetuximab + mFOLFOX6: N = 283 Kontrolle: Placebo + mFOLFOX6: N = 282
Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte	<p>Studienzentren Studienzentren in 18 Ländern: 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), USA (11)</p> <p>Studienzeitraum und Datenschnitte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erste Person, erste Visite: 28.11.2018 • Primärer Datenschnitt, geplant nach 300 PFS-Ereignissen: 07.10.2022 (finale PFS-Analyse und OS-Interimsanalyse) • Explorativer Datenschnitt: 29.06.2023 • Finaler Datenschnitt, geplant nach 386 OS-Ereignissen: 12.01.2024 (finale OS-Analyse) 	<p>Studienzentren Studienzentren in 20 Ländern: Australien (5), Belgien (10), Chile (4), Brasilien (12), 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), USA (46)</p> <p>Studienzeitraum und Datenschnitte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erste Person, erste Visite: 21.06.2018 • Primärer Datenschnitt, geplant nach 300 PFS-Ereignissen: 09.09.2022 (finale PFS-Analyse und OS-Interimsanalyse) • Explorativer Datenschnitt: 29.06.2023 • Finaler Datenschnitt, geplant nach 396 OS-Ereignissen: 08.09.2023 (finale OS-Analyse)
Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS)</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (OS) • Gesamtansprechrate (ORR) • Dauer des Ansprechens (DOR) • Sicherheit und Verträglichkeit von Zolbetuximab • (Zeit bis Verschlechterung der) Symptome/Lebensqualität gemessen mit EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OG25 und EORTC QLQ-STO22 (Belching-Skala), Schmerzintensität mittels NRS, EQ-5D-5L • Pharmakokinetik • Immunogenität 	<p>Primärer Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS)</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (OS) • Gesamtansprechrate (ORR) • Dauer des Ansprechens (DOR) • Sicherheit und Verträglichkeit von Zolbetuximab • (Zeit bis Verschlechterung der) Symptome/Lebensqualität gemessen mit EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OG25, Schmerzintensität mittels NRS, EQ-5D-5L • Pharmakokinetik • Immunogenität

Charakteristikum	Studie GLOW	Studie SPOTLIGHT
	Explorative Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur Progression (TTP) • PFS der nachfolgenden Therapie (PFS2) • Krankheitskontrollrate (DCR) • Biomarker • Auslastung von Ressourcen im Gesundheitswesen 	Explorative Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur Progression (TTP) • PFS der nachfolgenden Therapie (PFS2) • Krankheitskontrollrate (DCR) • Biomarker • Auslastung der Ressourcen im Gesundheitswesen

Abkürzungen: CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; CLDN: Claudin; DPD: Dihydropyrimidin-Dehydrogenase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5-Dimension 5-Level; GEJ: Gastroösophagealer Übergang; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; IHC: Immunhistochemie; INR: International Normalized Ratio; IRC: Unabhängiges Reviewkomitee; mFOLFOX6: modifiziertes FOLFOX-6-Schema (Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure); NRS: Numerische Bewertungsskala; NYHA: New York Heart Association; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PTT: Partielle Thromboplastinzeit; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; QLQ-OG25: Quality of Life Questionnaire – Oesophago-Gastric Module; QLQ-STO22: Quality of Life Questionnaire – Gastric Cancer Module; QTc-Intervall: frequenzkorrigierte QT-Zeit; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RECIST 1.1: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1; ZNS: Zentrales Nervensystem.

Protokolländerungen

Bei der Studie GLOW wurde das Originalprotokoll am 26.04.2018 verfasst und bei der Studie SPOTLIGHT am 31.01.2018. Ab der dritten Protokoll-Version wurden die Protokolle der Studien GLOW und SPOTLIGHT am selben Tag erstellt/veröffentlicht. Für die Studie SPOTLIGHT gibt es noch 2 Amendments nach dem finalen Datenschnitt (Version 7.0 und 7.1).

Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studien GLOW und SPOTLIGHT

Amendment	Wesentliche Änderungen der Studien GLOW und SPOTLIGHT
Version 3 (Substantial Amendment 2) vom 06.08.2019	Erweiterung der Studienpopulation um Patientinnen und Patienten mit radiologisch auswertbarer Erkrankung, die nach RECIST 1.1 nicht messbar sind.
Version 5.0 (Substantial Amendment 4) vom 18.10.2021	<ul style="list-style-type: none"> • Verringerung der für die primäre Analyse erforderlichen Anzahl von PFS-Ereignissen von 344 auf 300 (Anzahl der erforderlichen PFS-Ereignisse wurde auf Grundlage der Rekrutierungs- und Ereignisraten angepasst, um den Zeitrahmen der Primäranalyse mit einer ausreichenden Aussagekraft (> 93 %) beizubehalten). • Hinzufügen einer weiteren Auswertung der PRO auf Anraten der FDA (Zeit bis zur klinischen Verschlechterung der körperlichen Funktion (EORTC QLQ-C30), der Schmerzen (EORTC QLQ-OG25) und des globalen Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30)). • Korrektur des geplanten Studienzeitraums bis Ende 2. Quartal 2023 (zur Darstellung der Länge des geplanten Studienzeitraums).

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FDA: U.S. Food and Drug Administration; PFS: Progressionsfreies Überleben; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; QLQ-OG25: Quality of Life Questionnaire – Oesophago-Gastric Module; RECIST 1.1: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1.

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention und Kontrolle der Studien GLOW und SPOTLIGHT

GLOW		SPOTLIGHT	
Zolbetuximab + CAPOX	Placebo + CAPOX	Zolbetuximab + mFOLFOX6	Placebo + mFOLFOX6
<p>Zolbetuximab</p> <ul style="list-style-type: none"> Initialdosis: 800 mg/m², danach 600 mg/m² als intravenöse Infusion alle 3 Wochen an Tag 1 jedes 21-tägigen Zyklus. Dosiserhöhungen o. -reduktionen waren nicht erlaubt. Dosisunterbrechungen u. -abbrüche bei Toxizitäten. <p>CAPOX (Capecitabin + Oxaliplatin)</p> <p><u>Zyklus 1–8:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Oxaliplatin 130 mg/m² intravenöse Infusion alle 3 Wochen an Tag 1 jedes 21-tägigen Zyklus. Capecitabin 2.000 mg/m² oral, aufgeteilt in 1.000 mg/m² zweimal täglich an Tag 1 bis Tag 14 jedes 21-tägigen Zyklus. <p><u>Ab Zyklus 9:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Nach Ermessen des ärztl. Prüfpersonals ggf. Capecitabin 2.000 mg/m² oral, aufgeteilt in 1.000 mg/m² zweimal täglich an Tag 1 bis Tag 14 jedes 21-tägigen Zyklus. <ul style="list-style-type: none"> Dosierung und Dosisanpassung sollte auf Grundlage des vom Prüfer verwendeten institutionellen Behandlungsstandards, der genehmigten Packungsbeilage, der Fachinformation oder der bereitgestellten lokalen Produktinformationen des Herstellers für jeden Wirkstoff (Oxaliplatin, Capecitabin) erfolgen. 	<p>Placebo</p> <p>Applikationsform und Regeln zu Dosisanpassungen wie bei Zolbetuximab.</p> <p>CAPOX</p> <p>Behandlungsschema wie im Interventionsarm.</p>	<p>Zolbetuximab</p> <ul style="list-style-type: none"> Initialdosis: 800 mg/m², danach 600 mg/m² als intravenöse Infusion alle 3 Wochen an Tag 1 und Tag 22 jedes 42-tägigen Zyklus. Dosiserhöhungen o. -reduktionen waren nicht erlaubt. Dosisunterbrechungen u. -abbrüche bei Toxizitäten. <p>mFOLFOX6 (Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folsäure)</p> <ul style="list-style-type: none"> Als intravenöse Infusion alle 2 Wochen an Tag 1, Tag 15 und Tag 29 jedes 42-tägigen Zyklus. Zyklus 1–4: <ul style="list-style-type: none"> Oxaliplatin 85 mg/m² Folsäure: 400 mg/m² ODER (in Japan) Levofolinat 200 mg/m² 5-FU 400 mg/m² (Bolus, über 5–15 Minuten) 5-FU 2.400 mg/m² (über 46–48 Stunden) Ab Zyklus 5 nach Ermessen des ärztl. Prüfpersonals: <ul style="list-style-type: none"> Folsäure 400 mg/m² ODER (in Japan) Levofolinat 200 mg/m² 5-FU 400 mg/m² (Bolus, über 5–15 Minuten) 5-FU 2.400 mg/m² (über 46–48 Stunden) Dosierung und Dosisanpassung sollte auf Grundlage der vom Prüfer verwendeten institutionellen Behandlungsstandards, der genehmigten Packungsbeilage, der Fachinformation oder der lokalen Produktinformationen des Herstellers für jeden Wirkstoff (Oxaliplatin, Folsäure, 5-FU) erfolgen. 	<p>Placebo</p> <p>Applikationsform und Regeln zu Dosisanpassungen wie bei Zolbetuximab.</p> <p>mFOLFOX6</p> <p>Behandlungsschema wie im Interventionsarm.</p>

GLOW		SPOTLIGHT	
Zolbetuximab + CAPOX	Placebo + CAPOX	Zolbetuximab + mFOLFOX6	Placebo + mFOLFOX6
<ul style="list-style-type: none"> • CAPOX-Dosisanpassung (Reduzierung, Unterbrechung, Abbruch) aufgrund hämatologischer und nicht-hämatologischer Toxizität war erlaubt. • Wenn Zolbetuximab/Placebo bzw. CAPOX aus anderen Gründen als einer Progression dauerhaft abgesetzt wird und keine andere Krebstherapie begonnen wird, können die Personen die andere Komponente weiterhin erhalten. • Abbruch der Studienbehandlung bei Tumorprogression, nach Ermessen des ärztl. Prüfpersonals, Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, aufgrund von UE, Verzögerung der Einnahme der Studienmedikation um mehr als 28 Tage, Rückzug der Einverständniserklärung, Lost to Follow-up u. Studienende. 		<ul style="list-style-type: none"> • mFOLFOX6-Dosisanpassung (Reduzierung, Unterbrechung, Abbruch) aufgrund hämatologischer und nicht-hämatologischer Toxizität war erlaubt. • Wenn Zolbetuximab/Placebo bzw. mFOLFOX6 aus anderen Gründen als einer Progression dauerhaft abgesetzt wird und keine andere Krebstherapie begonnen wird, können die Personen die andere Komponente weiterhin erhalten. • Abbruch der Studienbehandlung bei Tumorprogression, nach Ermessen des ärztl. Prüfpersonals, Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, aufgrund von UE, Verzögerung der Einnahme der Studienmedikation um mehr als 28 Tage, Rückzug der Einverständniserklärung, Lost to Follow-up u. Studienende. 	
<p>Prämedikation für Zolbetuximab/Placebo Empfehlung zur Antiemese (weitere Medikamente sind zulässig):</p> <ul style="list-style-type: none"> • NK-1-Rezeptor-Blocker • 5-HT3-Rezeptor-Blocker <p>Kortikosteroide zur Antiemese sollten vermieden oder minimiert werden.</p> <p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sorivudin oder Analoga (während der Behandlung mit Capecitabin). • Nicht-steroidale systemische Immunsuppressiva (Physiologische Dosen von Hydrocortison oder Äquivalent, definiert als ≤ 30 mg Hydrocortison oder ≤ 10 mg Prednisolon pro Tag, waren erlaubt). • Lebendimpfstoffe • Weitere systemische Chemotherapie, Immuntherapie, Radiotherapie, pflanzliche Arzneimittel oder andere Medikamente gegen die Tumoraktivität. Eine palliative Radiotherapie für periphere Knochenmetastasen war erlaubt. Bei Magenblutungen ist eine palliative Strahlentherapie verboten, aber eine Ösophagogastroduodenoskopie mit Epinephrin-Injektion ist erlaubt. 		<p>Prämedikation für Zolbetuximab/Placebo Empfehlung zur Antiemese (weitere Medikamente sind zulässig):</p> <ul style="list-style-type: none"> • NK-1-Rezeptor-Blocker • 5-HT3-Rezeptor-Blocker <p>Kortikosteroide zur Antiemese sollten vermieden oder minimiert werden.</p> <p>Nicht erlaubte Begleitmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sorivudin oder Analoga (während der Behandlung mit 5-FU). • Nicht-steroidale systemische Immunsuppressiva (Physiologische Dosen von Hydrocortison oder Äquivalent, definiert als ≤ 30 mg Hydrocortison oder ≤ 10 mg Prednisolon pro Tag, waren erlaubt). • Lebendimpfstoffe • Weitere systemische Chemotherapie, Immuntherapie, Radiotherapie, pflanzliche Arzneimittel oder andere Medikamente gegen die Tumoraktivität. Eine palliative Radiotherapie gegen periphere Knochenmetastasen war erlaubt. Bei Magenblutungen ist eine palliative Strahlentherapie verboten, aber eine Ösophagogastroduodenoskopie mit Epinephrin-Injektion ist erlaubt. 	

GLOW		SPOTLIGHT	
Zolbetuximab + CAPOX	Placebo + CAPOX	Zolbetuximab + mFOLFOX6	Placebo + mFOLFOX6
Mit Vorsicht anzuwendende Begleitmedikation <ul style="list-style-type: none"> • Während der Behandlung mit Zolbetuximab/Placebo: <ul style="list-style-type: none"> ○ Systemische Kortikosteroide ○ 5-HT3-Blocker ○ NSAID • Während der Behandlung mit CAPOX: <ul style="list-style-type: none"> ○ CYP2C9-Substrate ○ Antiepileptika (Phenobarbital, Phenytoin, Primidon) • Medikamente, die bekanntermaßen das QT- oder QTc-Intervall verlängern. 		Mit Vorsicht anzuwendende Begleitmedikation: <ul style="list-style-type: none"> • Während der Behandlung mit Zolbetuximab/Placebo: <ul style="list-style-type: none"> ○ Systemische Kortikosteroide ○ 5-HT3-Blocker ○ NSAID • Während der Behandlung mit 5-FU: <ul style="list-style-type: none"> ○ CYP2C9-Substrate ○ Metronidazol und Cimetidin ○ Antiepileptika (Phenobarbital, Phenytoin, Primidon) • Während der Behandlung mit Oxaliplatin: Arzneimittel mit bekannter QT-Intervall-Verlängerung. 	

Abkürzungen: 5-FU: 5-Fluorouracil; CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; NSAID: Nichtsteroidales Antirheumatikum; mFOLFOX6: modifiziertes FOLFOX-6-Schema (Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure); QTc-Intervall: frequenzkorrigierte QT-Zeit; UE: Unerwünschtes Ereignis.

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel wird die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier sowie die zugehörigen Studienberichte, Studienprotokolle, SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studien (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 5 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studien GLOW und SPOTLIGHT

Zusammenfassung der Endpunktbewertung	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU		Berücksichtigung in der Nutzenbewertung	
		Studie GLOW	Studie SPOTLIGHT	Studie GLOW	Studie SPOTLIGHT
Gesamtüberleben	Mortalität	Ja	Ja	Ja	Ja
Tumoransprechen (nach RECIST 1.1) • Objektive Ansprechrare • Krankheitskontrollrate • Dauer des Ansprechens	Morbidity	Ja	Ja	Nein	Nein
		Ja	Ja	Nein	Nein
		Ja	Ja	Nein	Nein
Progression (nach RECIST 1.1) • PFS • Zeit bis zur Progression • PFS2		Ja ¹⁾	Ja ¹⁾	Ergänzend	Ergänzend
		Ja	Ja	Nein	Nein
		Ja	Ja	Nein	Nein
EORTC QLQ-C30		Ja	Ja	Ja ²⁾	Ja ²⁾
EORTC QLQ-OG25	Ja	Ja	Ja ²⁾	Ja ²⁾	
EQ-5D-5L-VAS	Ja	Ja	Ja ²⁾	Ja ²⁾	
Schmerzintensität mittels NRS	Ja	Ja	Ja ²⁾	Ja ²⁾	
EORTC QLQ-C30	Lebensqualität	Ja	Ja	Ja ²⁾	Ja ²⁾
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja	Ja	Ja

¹⁾ Primärer Endpunkt.

²⁾ Die Ergebnisse zu den PRO werden aufgrund zu geringer Rücklaufquoten nicht herangezogen (siehe Ergebnisse).

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension 5-Level; NRS: Numerische Bewertungsskala; PFS: Progressionsfreies Überleben; PFS2: PFS der nachfolgenden Therapie; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; QLQ-OG25: Quality of Life Questionnaire – Oesophago-Gastric Module; RECIST 1.1: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1.

2.3.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Gesamtüberleben (OS) ist in allen Studien definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod aus jeglichem Grund. Es wurden alle aufgetretenen Ereignisse bis zum jeweiligen Datenschnitt berücksichtigt, unabhängig davon, ob diese während der Einnahme oder nach Abbruch der Studienmedikation aufgetreten sind.

Nach Abbruch der Studienbehandlung werden die Patientinnen und Patienten bezüglich ihres Überlebensstatus bis zum Tod, Rückzug der Einverständniserklärung, „Lost to Follow-up“ oder Studienende nachverfolgt (Überlebens-Follow-up).

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz und Validität

Das Gesamtüberleben stellt einen patientenrelevanten Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) dar. Die Erhebung des Endpunkts wird als valide erachtet.

2.3.2 Morbidität

Tumoransprechen

Das Tumoransprechen wird in den vorliegenden Operationalisierungen als nicht patientenrelevant bewertet.

Operationalisierung

Beschreibung

Folgende Operationalisierungen wurden für beide Studien für das Tumoransprechen vorgelegt:

- Gesamtansprechraten (ORR): Anteil an Personen mit einem besten Gesamtansprechen (BOR), welches ein vollständiges Ansprechen (CR) oder partielles Ansprechen (PR) sein konnte.
- Dauer des Ansprechens: Zeitraum vom ersten Ansprechen (CR/PR) bis zur Krankheitsprogression oder zum Tod aus jeglichem Grund, je nachdem, was früher eintrat.
- Krankheitskontrollrate: Anteil der Personen mit einem besten Gesamtansprechen, welches eine stabile Erkrankung, CR oder PR sein konnte.

Als bildgebende Verfahren sollte eine Computertomographie mit Kontrastmittel durchgeführt werden. Wenn dies aus medizinischen Gründen nicht möglich war, war eine Magnetresonanztomographie erlaubt. In den nachfolgenden Untersuchungen sollte die Methode verwendet werden, die beim Screening eingesetzt wurde. Das Tumoransprechen wurde anhand der „Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1“ (RECIST 1.1) [9] von einem unabhängigen Reviewkomitee bewertet.

Bewertung

Die Operationalisierung ist im Wesentlichen nachvollziehbar. Die zentrale Bewertung der radiologischen Aufnahmen durch ein unabhängiges Reviewkomitee wird als adäquat eingeschätzt.

Patientenrelevanz

Die Bestimmung des Tumoransprechens erfolgte anhand RECIST 1.1 [9]. Die Beurteilung beruht somit ausschließlich auf bildgebenden Verfahren und berücksichtigt keine von Patientinnen oder Patienten wahrnehmbare Symptomatik. Daher sind die Operationalisierungen des Endpunkts „Tumoransprechen“ nicht per se patientenrelevant.

Validität

Die Erhebung und Bewertung der bildgebenden Verfahren anhand RECIST 1.1 wird als valide eingeschätzt.

Tumorprogression

Die Tumorprogression wird in den vorliegenden Operationalisierungen als nicht patientenrelevant bewertet. „Progressionsfreies Überleben“ wird als primärer Endpunkt der beiden Studien aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Folgende Operationalisierungen wurden für die Studien GLOW und SPOTLIGHT für die Tumorprogression vorgelegt:

- Progressionsfreies Überleben (PFS; primärer Endpunkt), definiert als:
 - Eintreten einer radiologischen Krankheitsprogression oder
 - Tod aus jeglichem Grund.
- Zeit bis zur Progression (TTP): Zeit zwischen der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression.
- PFS der nachfolgenden Therapie (PFS2), definiert als Eintreten einer Krankheitsprogression nach Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie, dem Tod aus jeglichem Grund oder dem Beginn einer weiteren Folgetherapie, je nachdem, was früher eintrat.

Die Bewertung der ersten Tumorprogression erfolgte durch ein unabhängiges Reviewkomitee anhand RECIST 1.1. Bei der TTP-Analyse wurden Todesfälle vor einer dokumentierten Krankheitsprogression zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Beurteilung zensiert.

Die Bestimmung der Tumorprogression nach Beginn einer Folgetherapie erfolgte durch das Prüfpersonal anhand RECIST 1.1 [9]. In Fällen, in denen PFS2 nicht zuverlässig bestimmt werden konnte, wurde das Datum des Absetzens der nachfolgenden Krebstherapie als Ereignisdatum verwendet. Andernfalls wurden die Personen zensiert. Patientinnen und Patienten, die noch am Leben waren und bei denen kein PFS2-Ereignis beobachtet wurde, wurden zu dem Zeitpunkt zensiert, an dem zum letzten Mal bekannt war, dass die Person lebte und keine zweite objektive Krankheitsprogression vorlag.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitgehend nachvollziehbar. Die Bewertung der Tumorprogression durch ein unabhängiges Reviewkomitee wird als adäquat eingeschätzt.

Patientenrelevanz

Beim Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunkt-komponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie außerdem über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren nach RECIST 1.1. Da keine von Patientinnen oder Patienten wahrnehmbare Symptomatik berücksichtigt wurde, ist diese Operationalisierung der Morbiditätskomponente nicht unmittelbar patientenrelevant.

Insgesamt wird der Endpunkt als nicht patientenrelevant bewertet. Todesfälle sind bereits im Endpunkt „Gesamtüberleben“ abgebildet.

Validität

Die Beurteilung des Tumoransprechens erfolgte anhand RECIST 1.1. Die Erhebung und Bewertung der bildgebenden Verfahren anhand RECIST 1.1 durch ein unabhängiges Reviewkomitee wird als valide eingeschätzt.

EORTC QLQ-C30

Der Endpunkt „EORTC QLQ-C30“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Zur Erfassung der Symptomatik und der Lebensqualität wurde in beiden Studien der EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) erhoben.

Der „Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire“ (QLQ-C30) der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ist ein generisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptome bei an Krebs erkrankten Personen. Der Fragebogen gliedert sich in

- 5 Funktionsskalen
 - Körperliche Funktion (5 Items)
 - Rollenfunktion (2 Items)
 - Emotionale Funktion (4 Items)
 - Kognitive Funktion (2 Items)
 - Soziale Funktion (2 Items)
- 3 Symptomskalen
 - Fatigue (3 Items)
 - Schmerz (2 Items)
 - Übelkeit und Erbrechen (2 Items)
- 1 globale Skala „Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität“ (2 Items)

Zusätzlich umfasst der Fragebogen einzelne Items zu Symptomen (Dyspnoe, Appetitverlust, Schlaflosigkeit, Obstipation, Diarrhö) und zu finanziellen Beeinträchtigungen.

Die Fragen werden auf 4- bzw. 7-Punkte-Skalen beantwortet, der Bezugszeitraum ist die vergangene Woche. Gemäß Manual werden der Gesamtscore und die Scores für Funktions-, Symptom- und die anderen Einzelskalen auf eine Skala von 0 bis 100 Punkten transformiert.

Höhere Werte auf den Funktionsskalen und der globalen Skala „Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität“ bedeuten eine bessere Funktion bzw. Gesundheit/Lebensqualität. Höhere Werte auf den Symptomskalen bzw. den einzelnen Symptom-Items bedeuten eine schwerere Symptomatik.

In den Studien GLOW und SPOTLIGHT sollten die Fragebögen der patientenberichteten Endpunkte (PRO) während des Studienbesuchs vor einer antiemetischen oder medikamentösen Behandlung und vor der Besprechung des Krankheitsstatus von den Patientinnen und Patienten mittels Tablet ausgefüllt werden. Die Erhebung erfolgte beim Screening, während der Behandlungsphase, bei Behandlungsende sowie beim 30- und 90-Tage-Follow-up. Wenn das Ausfüllen der Fragebögen durch die Patientinnen und Patienten nicht möglich war, konnte das Prüfpersonal dabei unterstützen.

Der pU ordnet die Funktionsskalen sowie die globale Skala der Endpunktkategorie „Lebensqualität“ zu und die Symptomskalen der Endpunktkategorie „Morbidität“.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts ist weitgehend nachvollziehbar. Der Unterteilung des Fragebogens in Symptomskalen und Einzelitems zur Morbidität und Funktionsskalen für die Lebensqualität wird gefolgt. Die Skala „Finanzielle Schwierigkeiten“ (1 Item) wird nicht als Bestandteil der Symptomatik eingestuft und daher nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt „EORTC QLQ-C30“ wird als patientenrelevant angesehen.

Validität

Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um ein etabliertes und validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und von Symptomen bei an Krebs erkrankten Personen.

EORTC QLQ-OG25

Der Endpunkt „EORTC QLQ-OG25“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der „Quality of Life Questionnaire – Oesophago-Gastric Module“ der EORTC (EORTC QLQ-OG25) ist ein Fragebogen mit 25 Items zur Bewertung spezifischer Symptome bei Magen-, Speiseröhre- und GEJ-Krebs. Er ist eine Weiterentwicklung und Kombination der EORTC-Fragebögen zu Speiseröhrenkrebs (QLQ-OES18) und Magenkrebs (QLQ-STO22). Der EORTC QLQ-OG25 besteht aus den 6 Skalen „Dysphagie“ (3 Items), „Essenseinschränkungen“ (4 Items), „Reflux“ (2 Items), „Odynophagie“ (2 Items), „Schmerzen und Unwohlsein“ (2 Items) und „Angst“ (2 Items) sowie den 10 Einzelitems: „Essen vor anderen Personen“, „Mundtrockenheit“, „Geschmacksprobleme“, „Körperbild“, „Probleme beim Schlucken von Speichel“, „Würgereiz beim Schlucken“, „Probleme beim Husten“, „Schwierigkeiten beim Sprechen“, „Gewichtsverlust“ und „Haarausfall“. Die Fragen werden auf 4-Punkt-Skalen beantwortet von 1 = „überhaupt nicht“ bis 4 = „sehr“, der Bezugszeitraum ist die vergangene Woche. Höhere Punktzahlen bedeuten eine Verschlechterung (= stärkere Ausprägung) der Symptome.

Zusätzlich zum EORTC QLQ-OG25 wurde in der Studie GLOW die Subskala „Aufstoßen“ (Belching; bestehend aus 2 Items) des EORTC QLQ-STO22 (Quality of Life Questionnaire – Gastric Cancer Module) abgefragt.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitgehend nachvollziehbar. Es ist unklar, warum in der Studie GLOW zusätzlich die Subskala zum Aufstoßen abgefragt wurde, da sich eins der beiden Items inhaltlich mit einem Item der Reflux-Skala des EORTC QLQ-OG25 überschneidet. Um eine Doppelerfassung zu vermeiden, wird die Belching-Skala des EORTC QLQ-STO22 daher nicht berücksichtigt.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt „EORTC QLQ-OG25“ zur Erhebung der krankheitsspezifischen Symptomatik wird als patientenrelevant angesehen.

Validität

Die Validität des Endpunkts „EORTC QLQ-OG25“ wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und wird im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt [11].

EQ-5D-5L-VAS

Der Endpunkt „EQ-5D-5L VAS“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Zur Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustands wurde in den Studien SPOTLIGHT und GLOW der European Quality of Life 5-Dimension 5-Level (EQ-5D-5L) erhoben; im Dossier wurde die visuelle Analogskala des EQ-5D-5L (EQ-5D-5L-VAS) dargestellt. Die EQ-5D-5L-VAS ist eine Skala von 0 bis 100, auf der Patientinnen und Patienten ihren Gesundheitszustand einschätzen. Ein Wert von „0“ entspricht dem denkbar schlechtesten Gesundheitszustand, ein Wert von „100“ dem denkbar besten Gesundheitszustand.

Die PRO-Fragebögen sollten während des Studienbesuchs vor einer antiemetischen oder medikamentösen Behandlung und vor der Besprechung des Krankheitsstatus von den Patientinnen und Patienten mittels Tablet ausgefüllt werden. Die Erhebung erfolgte beim Screening, während der Behandlungsphase, bei Behandlungsende sowie beim 30- und 90-Tage-Follow-up. Wenn das Ausfüllen der Fragebögen durch die Patientinnen und Patienten nicht möglich war, konnte das Prüfpersonal dabei unterstützen.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitgehend nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Die EQ-5D-5L-VAS bildet den allgemeinen Gesundheitszustand ab, wird für die Nutzenbewertung herangezogen und der Endpunktkategorie „Morbidity“ zugeordnet.

Validität

Die Validität der EQ-5D-5L-VAS wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits in verschiedenen Anwendungsgebieten bewertet und wird auch im zugrunde liegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt.

Schmerzintensität mittels NRS

Der Endpunkt „Schmerzintensität mittels NRS“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

In den Studie GLOW und SPOTLIGHT wurde die Schmerzintensität der letzten 24 Stunden 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 PRO-Fragebögen sollten während des Studienbesuchs vor einer antiemetischen oder medikamentösen Behandlung und vor der Besprechung des Krankheitsstatus von den Patientinnen und Patienten mittels Tablet ausgefüllt werden. Die Erhebung erfolgte beim Screening, während der Behandlungsphase, bei Behandlungsende sowie beim 30- und 90-Tage-Follow-up. Wenn das Ausfüllen der Fragebögen durch die Patientinnen und Patienten nicht möglich war, konnte das Prüfpersonal dabei unterstützen.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitgehend nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt „Schmerzintensität mittels NRS“ wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Die Validität der NRS wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits in verschiedenen Anwendungsgebieten bewertet und wird auch im zugrunde liegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt.

2.3.3 Lebensqualität

Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30

Die Funktionsskalen und die globale Skala „Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 werden in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Beschreibung der Operationalisierung sowie Bewertung der Validität und Patientenrelevanz siehe Kapitel 2.3.2.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden in den Studien GLOW und SPOTLIGHT definiert als jedes ungünstige und unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich klinisch signifikanter Laborbefunde), Symptom oder jede Erkrankung, die temporär mit dem Gebrauch der Studienmedikation assoziiert wurde, unabhängig davon, ob das Auftreten des UE mit dem Arzneimittel im Zusammenhang stand oder nicht. Die Erfassung von UE begann mit der vollständigen Einverständniserklärung und endete 90 Tage nach der letzten Dosis von Zolbetuximab/Placebo und CAPOX/mFOLFOX6. Ein behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis (TEAE) ist definiert als ein UE, das nach Beginn der Verabreichung der Studienbehandlung und innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienbehandlung beobachtet wird. Als Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE wurde jeder Therapieabbruch gewertet, der aufgrund von UE erfolgte.

Progression: Ereignisse, die eindeutig mit dem erwarteten Fortschreiten der zugrundeliegenden Erkrankung übereinstimmen (Progression), werden nicht als UE erfasst, es sei denn, sie führen zum Tod. Alle Todesfälle bis zu 90 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments müssen als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) gemeldet werden, auch wenn sie auf ein Fortschreiten der Krankheit zurückzuführen sind. Eine Krankheitsprogression kann als eine Verschlechterung des Zustands einer Person betrachtet werden, die auf den Magen- oder GEJ-Krebs zurückzuführen ist. Dabei kann es sich um eine Zunahme des Schweregrads der untersuchten Krankheit und/oder eine Zunahme der Krankheitssymptome handeln. Die Entwicklung neuer oder das Fortschreiten bestehender Metastasen des untersuchten primären Krebses sollte als Fortschreiten der Krankheit und nicht als UE angesehen werden. Ereignisse, die eindeutig auf ein Fortschreiten der Erkrankung zurückzuführen sind, sollten während der Studie nicht als UE gemeldet werden.

UE werden gemäß „Medical Dictionary for Regulatory Activities“ (MedDRA), Version 25.0, nach Systemorganklasse und Preferred Term (PT) erfasst. Die Schweregradierung erfolgte durch das ärztliche Prüfpersonal gemäß „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE),

Version 4.03, des National Cancer Institute. UE, welche nicht innerhalb der CTCAE spezifiziert waren, wurden in den Studien wie folgt bestimmt:

- Grad 1 (mild): asymptomatische oder leichte Symptome; klinische oder diagnostische Beobachtungen festgestellt; kein Eingriff angezeigt
- Grad 2 (moderat): lokaler oder nichtinvasiver Eingriff angezeigt
- Grad 3 (schwer): medizinisch bedeutend, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Hospitalisierung bzw. Verlängerung der Hospitalisierung
- Grad 4 (lebensbedrohlich): lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention erforderlich
- Grad 5 (Tod): Tod aufgrund eines UE

SUE sind definiert als jegliches Ereignis, das mindestens eines der folgenden Kriterien aufweist:

- tödlich;
- lebensbedrohlich (ein UE wurde als lebensbedrohlich entsprechend der Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonals oder des Sponsors betrachtet, wenn dessen Auftreten eine Person einem unmittelbaren Sterberisiko aussetzte. UE, deren Auftreten in einer schwereren Form möglicherweise den Tod verursacht hätten, wurden nicht eingeschlossen);
- führt zu einer bleibenden oder signifikanten Behinderung/Unfähigkeit oder einer erheblichen Beeinträchtigung der Fähigkeit, die üblichen Aktivitäten des alltäglichen Lebens zu verrichten;
- führt bei Nachkommen von Personen, die die Prüfsubstanz erhielten, zu einer angeborenen Anomalie / einem angeborenen Geburtsdefekt;
- führt zu einer stationären Hospitalisierung (mit Ausnahme von im Rahmen der Studie geplanten medizinischen Verfahren) oder einer Verlängerung der Hospitalisierung (ausgenommen sind Verlängerungen einer geplanten Hospitalisierung, die nicht durch ein UE verursacht wurden); eine Hospitalisierung zur Behandlung/Beobachtung/Untersuchung, welche durch ein UE verursacht war, wurde als schwerwiegend eingestuft;
- stellt anderweitig ein medizinisch bedeutsames Ereignis dar.

Folgende „UE von besonderem Interesse“ waren im SAP (Studien GLOW und SPOTLIGHT) a priori definiert und wurden wie folgt operationalisiert:

- Übelkeit (PT)
- Erbrechen (PT: „Erbrechen“, „Breachreiz“)
- Abdominalschmerz (PT: „Abdominalschmerz“, „Schmerzen Oberbauch“, „Schmerzen Unterbauch“)
- Überempfindlichkeitsreaktionen (Standardised MedDRA Query (SMQ))
- Infusionsbedingte Reaktionen (durch ärztliches Prüfpersonal erfasst)
- Anämie (PT: „Anämie“, „Hämoglobin erniedrigt“)
- Neutropenie (PT: „Neutropenie“, „Febrile Neutropenie“, „Neutropenische Sepsis“, „Neutrophilenzahl erniedrigt“)

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. UE, die mit einer Progression der Tumorerkrankung in Verbindung standen (Zunahme des Schweregrads der untersuchten Krankheit und/oder Zunahme der Krankheitssymptome), sollten nicht als ein UE gewertet werden. Da keine Auflistung typischer Progressionssymptome vorliegt, ist unklar, ob die Bewertung in den verschiedenen Zentren ähnlich erfolgte. Außerdem ist unklar, wie mit anderen erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vorgegangen wurde. Es ist nicht auszuschließen, dass diese mit in die Erfassung der UE eingingen.

Patientenrelevanz und Validität

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen. Die Patientenrelevanz von Laborparametern als Teil der UE ist unklar. Die Erhebung der UE wird als valide bewertet.

2.3.5 Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 6. Die Endpunkte, Erhebungszeitpunkte und Hinweise zu Erhebungen sind in den Studien GLOW und SPOTLIGHT identisch, mit der Ausnahme, dass in der Studie GLOW ebenfalls die Subskala „Belching“ (Aufstoßen) des EORTC QLQ-STO22 abgefragt wurde. Aufgrund der unterschiedlichen Komparatoren unterscheidet sich die Zykluslänge der beiden Studien (GLOW: 21 Tage; SPOTLIGHT: 42 Tage), die Zeitpunkte und Abstände zwischen den Erhebungen sind jedoch identisch.

Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in den Studien GLOW und SPOTLIGHT

Studienvisite Endpunkt	Screening	Behandlung	Nachbeobachtung			
	Baseline		EOT ¹⁾	30- und 90-Tage-Sicherheits-Follow-up ²⁾	Post-Treatment-Follow-up ³⁾	Überlebens-Follow-up ⁴⁾
Studie GLOW		21-Tage-Zyklen Tag 1				
Gesamtüberleben	x	x	x	x	x	x
Tumorevaluation ⁵⁾	x	x				
PRO ⁶⁾	x	x	x	x		
Unerwünschte Ereignisse ⁷⁾	x	x	x	x		
Studie SPOTLIGHT		42-Tage-Zyklen Tag 1 + 22				
Gesamtüberleben	x	x	x	x	x	x
Tumorevaluation ⁵⁾	x	x				
PRO ⁶⁾	x	x	x	x		
Unerwünschte Ereignisse ⁷⁾	x	x	x	x		

¹⁾ Wenn Zolbetuximab/Placebo und CAPOX bzw. mFOLFOX6 (beide Komponenten) an unterschiedlichen Tagen abgesetzt werden, haben die Personen unterschiedliche EOT-Visiten. PRO-Fragebögen sind bei der CAPOX- bzw. mFOLFOX6-EOT-Untersuchung nicht erforderlich.

²⁾ Das 30- und 90-Tage-Sicherheits-Follow-up soll sowohl für Zolbetuximab/Placebo als auch für CAPOX/mFOLFOX6 (alle Komponenten) 30 bzw. 90 Tage nach Absetzen von Zolbetuximab/Placebo bzw. CAPOX/mFOLFOX6 erfolgen. PRO-Fragebögen sind beim 30- und 90-Tage-Sicherheits-Follow-up von CAPOX/mFOLFOX6 nicht erforderlich.

³⁾ Post-Treatment-Follow-up: Wenn eine Person alle Studienbehandlungen (Zolbetuximab/Placebo und alle Komponenten von CAPOX/mFOLFOX6) vor einer vom IRC bestätigten radiologischen Krankheitsprogression abbricht, tritt die Person in das Post-Treatment-Follow-up ein und unterzieht sich weiterhin alle 9 Wochen (oder alle 12 Wochen, wenn sie länger als 54 Wochen an der Studie teilgenommen hat) bildgebenden Untersuchungen, bis eine radiologische Krankheitsprogression eintritt oder eine nachfolgende Krebstherapie begonnen wird, je nachdem, was früher eintritt. Wenn die Studienbehandlungen (Zolbetuximab/Placebo und alle Komponenten von CAPOX/mFOLFOX6) aufgrund von Progression abgesetzt werden, tritt die Person in das Überlebens-Follow-up ein.

⁴⁾ Überlebens-Follow-up: Nach dem Fortschreiten der Erkrankung unter Erstlinienbehandlung oder dem Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie werden die Personen im Rahmen des Überlebens-Follow-up mind. alle 12 Wochen nachbeobachtet. Das Überlebens-Follow-up wird bis zum Tod (aus beliebiger Ursache) fortgesetzt.

⁵⁾ Die Tumorevaluation erfolgt alle 9 Wochen ab Zyklus 1 Tag 1 während der ersten 54 Wochen und danach alle 12 Wochen bis zum Progress gemäß RECIST 1.1, bewertet durch das IRC, oder dem Beginn einer neuen antineoplastischen Behandlung. Der Zeitplan für die Bildgebung sollte unabhängig von einer möglichen Verzögerung der Behandlung eingehalten werden.

⁶⁾ Zu den PRO gehören EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OG25, EQ-5D-5L, NRS (Schmerzintensität). In der Studie GLOW wurde außerdem die Belching-Skala des EORTC QLQ-STO22 abgefragt.

⁷⁾ (S)UE werden ab dem Zeitpunkt der vollständigen Einwilligung nach Aufklärung bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung erfasst. Ein behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis (TEAE) war definiert als ein UE, das nach Beginn der Verabreichung der Studienbehandlung und innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienbehandlung beobachtet wird.

Abkürzungen: CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EOT: Behandlungsende; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5-Dimension 5-Level; IRC: Unabhängiges Reviewkomitee; mFOLFOX6: modifiziertes FOLFOX-6-Schema (Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure); NRS: Numerische Bewertungsskala; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; QLQ-OG25: Quality of Life Questionnaire – Oesophago-Gastric Module; QLQ-STO22: Quality of Life Questionnaire – Gastric Cancer Module; RECIST 1.1: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

2.4 Statistische Methoden

Analysepopulationen

Studien GLOW und SPOTLIGHT

- Intention-to-Treat (ITT)-Population: Alle randomisierten Personen; sie werden gemäß der randomisierten Behandlung analysiert, unabhängig von der tatsächlich erhaltenen.
- Sicherheitspopulation: Alle Personen, die mindestens eine Dosis eines beliebigen Studienmedikaments (Zolbetuximab/Placebo/CAPOX bzw. mFOLFOX6) erhalten haben; sie werden gemäß der erhaltenen Behandlung ausgewertet.

Datenschnitte

Bei den Studien GLOW und SPOTLIGHT war ein primärer Datenschnitt nach 300 PFS-Ereignissen geplant. Dieser sollte der finale Datenschnitt für PFS und eine Interimsanalyse für OS sein. Der zweite und finale Datenschnitt sollte nach 386 (Studie GLOW) bzw. 396 OS-Ereignissen (Studie SPOTLIGHT) für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ erfolgen. Es war nicht geplant, die Daten zu PFS erneut auszuwerten. Zur Nutzenbewertung werden die finalen Datenschnitte vom 12.01.2024 (Studie GLOW) und 08.09.2023 (Studie SPOTLIGHT) für alle Endpunkte herangezogen.

Präspezifizierte Subgruppenanalysen

Für die Studien GLOW und SPOTLIGHT wurden im SAP u. a. folgende Subgruppenanalysen für die Endpunkte „Progressionsfreies Überleben“, „Gesamtüberleben“, „Gesamtansprechrate“ und „Dauer des Ansprechens“ geplant:

- Altersgruppen: ≤ 65 , > 65 Jahre; ≤ 75 , > 75 Jahre
- Geschlecht: männlich, weiblich
- Ethnie: weiß/kaukasisch, asiatisch
- Region: Asien, Nicht-Asien
- Anzahl der Organe mit metastatischen Stellen: 0–2, ≥ 3
- Vorherige Gastrektomie (vollständig oder teilweise): ja, nein
- Histologie (Tumortyp): diffus, intestinal, gemischt/anders
- Tumorlokalisation: Magen, GEJ; Magen proximal, Magen distal; GEJ proximal, GEJ distal

In Modul 4 des Dossiers wurden darüber hinaus für alle dargestellten Endpunkte post hoc durchgeführte Subgruppenanalysen zu „Alter“, „Geschlecht“, „Region“ und „Anzahl der Organe mit metastatischen Stellen“ abgebildet.

In der Nutzenbewertung werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal ($p < 0,05$) und mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

Die Auswertung der UE war deskriptiv geplant. Im Dossier wurden die UE mittels Ereigniszeitanalysen ausgewertet. Als Effektschätzer wurde das „Hazard Ratio“ (HR) angegeben. In der Nutzenbewertung wird das HR ergänzend dargestellt, da das „Relative Risiko“ (RR) bei vergleichbaren Nachbeobachtungszeiten wie im vorliegenden Fall bevorzugt wird.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studien GLOW und SPOTLIGHT

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patientin/Patient	Verblindung Behandlungsperson	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
GLOW	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Unklar ¹⁾	Niedrig
SPOTLIGHT	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Unklar ²⁾	Niedrig

¹⁾ Patientinnen und Patienten des Interventionsarms erhielten seltener eine nachfolgende Krebstherapie (46,5 vs. 55,3 %). Es wird angenommen, dass dies nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotential führt.

²⁾ Im Interventionsarm war die Behandlungsdauer mit Folinsäure 10 % und mit 5-FU (46- bis 48-Stunden-Infusion) 5 % länger als im Kontrollarm. Es wird angenommen, dass dies nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotential führt.

Abkürzungen: 5-FU: 5-Fluorouracil.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird für beide Studien als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte ist in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studien GLOW und SPOTLIGHT

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
GLOW					
Gesamtüberleben	Ja	Ja	Nein	Ja ¹⁾	Hoch
Progressionsfreies Überleben	Ja	Ja	Nein	Ja ²⁾	Hoch
Unerwünschte Ereignisse	Ja	Ja	Nein	Ja ³⁾⁴⁾⁵⁾	Hoch
SPOTLIGHT					
Gesamtüberleben	Ja	Ja	Nein	Ja ⁶⁾	Hoch
Progressionsfreies Überleben	Ja	Ja	Nein	Ja ⁷⁾	Hoch
Unerwünschte Ereignisse	Ja	Ja	Nein	Ja ³⁾⁴⁾⁸⁾	Hoch

¹⁾ Beim Gesamtüberleben liegt ein hoher Anteil an Zensierungen vor dem Datenschnitt vor (Zolbetuximab: 25,6 %; Placebo: 17,4 %). Der Unterschied zwischen den Armen ist > 5 %. Es ist unklar, ob bei diesen Personen zum Zeitpunkt des Datenschnitts keine Abschlussuntersuchung stattfand oder ob sie „Lost to Follow-up“ waren.

²⁾ Beim Post-Treatment-Follow-up zur Nachbeobachtung von PFS nach Beendigung der Einnahme der Studienmedikation hat ein hoher Anteil an Personen die Einwilligungserklärung zurückgezogen (Zolbetuximab: 15,4 %; Placebo: 9,5 %). Der Unterschied zwischen den Armen ist > 5 %.

³⁾ Während der Behandlungsphase haben die Patientinnen und Patienten des Interventionsarms häufiger die Einverständniserklärung zurückgezogen als die des Kontrollarms (14,6 vs. 8,8 %). Der Unterschied zwischen den Armen ist > 5 %.

⁴⁾ Die Patientinnen und Patienten erhielten die Studienmedikation bis Auftreten einer Krankheitsprogression, Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, inakzeptabler Toxizität, Verzögerung der Einnahme der Studienmedikation um mehr als 28 Tage, Rückzug der Einverständniserklärung, „Lost to Follow-up“, nach Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals oder bis Studienende, je nachdem, was früher auftrat. Diese möglichen Therapieabbruchgründe, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten konnten, stellen somit ein konkurrierendes Ereignis dar, weshalb die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt ist.

⁵⁾ Das Ende der Behandlungsphase bei einem Progress und damit der Eintritt in die zeitlich begrenzte Nachbeobachtungsphase kann zu einer verkürzten Erhebung und einer Verzerrung durch informative Zensierung führen.

⁶⁾ Beim Gesamtüberleben liegt ein hoher Anteil an Zensierungen vor dem Datenschnitt vor (26,5 % zu 18,4 %). Der Unterschied zwischen den Armen ist > 5 %. Es ist unklar, ob bei diesen Personen zum Zeitpunkt des Datenschnitts keine Abschlussuntersuchung stattfand oder ob sie „Lost to Follow-up“ waren.

⁷⁾ Beim Post-Treatment-Follow-up zur Nachbeobachtung von PFS nach Beendigung der Einnahme der Studienmedikation hat ein hoher Anteil an Personen die Einwilligungserklärung zurückgezogen (10,6 vs. 9,6 %).

⁸⁾ Die Patientinnen und Patienten des Interventionsarms haben während der Behandlungsphase häufiger die Einverständniserklärung zurückgezogen als die des Kontrollarms (10,4 vs. 6,1 %).

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; PFS: Progressionsfreies Überleben; UE: Unerwünschte Ereignisse.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Tabelle 9: Allgemeine Angaben; Studien GLOW und SPOTLIGHT

Allgemeine Angaben	Studie GLOW		Studie SPOTLIGHT	
	Zolbetuximab + CAPOX N = 254	Placebo + CAPOX N = 253	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 283	Placebo + mFOLFOX6 N = 282
ITT-Population, n (%)	254 (100)	253 (100)	283 (100)	282 (100)
Sicherheitspopulation, n (%)	254 (100)	249 (98,4)	279 (98,6)	278 (98,6)
Abbruch der Einnahme von Zolbetuximab/Placebo, n (%)	245 (96,5)	247 (99,2)	253 (90,7)	261 (93,9)
Aufgrund von:				
UE	35 (13,8)	14 (5,6)	40 (14,3)	14 (5,0)
Krankheitsprogression	117 (46,1)	168 (67,5)	151 (54,1)	199 (71,6)
Lost to Follow-up	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,4)	0
Tod	25 (9,8)	22 (8,8)	14 (5,0)	16 (5,8)
Protokollverletzung	2 (0,8)	1 (0,4)	1 (0,4)	0
Entzug der Einverständniserklärung	37 (14,6)	22 (8,8)	29 (10,4)	17 (6,1)
Anderes	28 (11,0)	19 (7,6)	17 (6,1)	15 (5,4)
Abbruch der Einnahme von CAPOX bzw. mFOLFOX6, n (%)	233 (91,7)	227 (91,2)	245 (87,8)	255 (91,7)
Aufgrund von:				
UE	43 (16,9)	29 (11,6)	27 (9,7)	19 (6,8)
Krankheitsprogression	99 (39,0)	136 (54,6)	145 (52,0)	170 (61,2)
Lost to Follow-up	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,4)	0
Tod	19 (7,5)	19 (7,6)	15 (5,4)	15 (5,4)
Protokollverletzung	2 (0,8)	0	1 (0,4)	0
Entzug der Einverständniserklärung	35 (13,8)	17 (6,8)	31 (11,1)	18 (6,5)
Andere	34 (13,4)	25 (10,0)	25 (9,0)	33 (11,9)
Abbruch des Post-Treatment- Follow-up, n (%)	234 (91,1)	243 (96,0)	251 (88,7)	259 (91,8)
Aufgrund von:				
UE	1 (0,4)	2 (0,8)	5 (1,8)	2 (0,7)
Tod	99 (39,0)	111 (43,9)	87 (30,7)	99 (35,1)
Lost to Follow-up	4 (1,6)	2 (0,8)	1 (0,4)	2 (0,7)
Andere	34 (13,4)	37 (14,6)	52 (18,4)	53 (18,8)
Krankheitsprogression	55 (21,7)	67 (26,5)	76 (26,9)	76 (27,0)
Protokollabweichung	2 (0,8)	0	0	0
Entzug der Einverständniserklärung	39 (15,4)	24 (9,5)	30 (10,6)	27 (9,6)
Abbruch des Überlebens- Follow-up, n (%)	214 (84,3)	229 (90,5)	225 (79,5)	235 (83,3)
Aufgrund von:				
Tod	178 (70,1)	201 (79,4)	197 (69,9)	216 (76,6)
Lost to Follow-up	4 (1,6)	2 (0,8)	1 (0,4)	3 (1,1)
Andere	2 (0,8)	1 (0,4)	2 (0,7)	0
Entzug der Einverständniserklärung	30 (11,8)	25 (9,9)	25 (8,8)	16 (5,7)

Allgemeine Angaben	Studie GLOW		Studie SPOTLIGHT	
	Zolbetuximab + CAPOX N = 254	Placebo + CAPOX N = 253	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 283	Placebo + mFOLFOX6 N = 282
Mediane Behandlungsdauer, Monate (min; max)	n = 252	n = 250	n = 279	n = 278
Zolbetuximab/Placebo	4,4 (0; 45,8)	4,9 (0; 32,4)	7,0 (0; 52,7)	7,0 (0; 45,8)
Oxaliplatin	n = 249 4,0 (0; 7,9)	n = 250 3,9 (0; 7,3)	n = 274 4,9 (0; 8,8)	n = 278 4,9 (0; 8,3)
Capecitabin	n = 247 4,6 (0; 38,7)	n = 250 4,7 (0; 32,9)	--	--
Folinsäure (= Leucovorin)			n = 178 6,2 (0; 45,1)	N = 187 5,6 (0; 45,6)
Levofolinsäure			n = 127 6,0 (0; 41,7)	n = 112 5,9 (0; 42,4)
5-FU (Bolus-Infusion)			n = 272 5,3 (0; 43,7)	n = 277 5,0 (0; 42,9)
5-FU (46- bis 48-Stunden-Infusion)			n = 273 6,8 (0,1; 45,2)	n = 278 6,0 (0,1; 4;5,7)
Mediane Beobachtungsdauer (OS), Monate (min; max)	12,3 (0; 50)	10,9 (0; 49)	16,5 (0; 53)	14,3 (0; 49)

Abkürzungen: 5-FU: 5-Fluorouracil; CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; ITT: Intention to Treat; mFOLFOX6: modifiziertes FOLFOX-6-Schema (Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure); OS: Gesamtüberleben; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation, Studien GLOW und SPOTLIGHT

Charakterisierung der Studienpopulation zu Baseline	Studie GLOW		Studie SPOTLIGHT	
	Zolbetuximab + CAPOX N = 254	Placebo + CAPOX N = 253	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 283	Placebo + mFOLFOX6 N = 282
Demographische Charakteristika				
Geschlecht, n (%)				
männlich	159 (62,6)	156 (61,7)	176 (62,2)	175 (62,1)
weiblich	95 (37,4)	97 (38,3)	107 (37,8)	107 (37,9)
Alter (Jahre)				
MW (SD)	58,56 (12,09)	56,67 (13,04)	59,74 (11,75)	58,77 (12,96)
Median (min; max)	61,0 (22,0; 82,0)	59,0 (21,0; 83,0)	62,0 (27,0; 83,0)	60,0 (20,0; 86,0)
Altersgruppe, n (%)				
≤ 65	176 (69,3)	180 (71,1)	181 (64,0)	181 (64,2)
> 65	78 (30,7)	73 (28,9)	102 (36,0)	101 (35,8)
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)				
kaukasisch	94 (37,3)	90 (36,3)	140 (53,6)	134 (53,0)
amerikanischer Indianer oder Ureinwohner Alaskas	0	0	9 (3,4)	8 (3,2)
asiatisch	158 (62,7)	158 (63,7)	96 (36,8)	97 (38,3)
schwarz o. afroamerikanisch	0	0	5 (1,9)	2 (0,8)
Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Insulaner	0	0	0	0
andere	0	0	11 (4,2)	12 (4,7)
nicht berichtet	2	5	22	29

Charakterisierung der Studienpopulation zu Baseline	Studie GLOW		Studie SPOTLIGHT	
	Zolbetuximab + CAPOX N = 254	Placebo + CAPOX N = 253	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 283	Placebo + mFOLFOX6 N = 282
<i>BMI (kg/m²), n (%)</i>				
< 18,5	38 (15,0)	42 (16,8)	34 (12,2)	27 (9,7)
≥ 18,5 bis < 25	145 (57,3)	154 (61,6)	168 (60,2)	169 (61,0)
≥ 25 bis < 30	59 (23,3)	49 (19,6)	61 (21,9)	61 (22,0)
≥ 30	11 (4,3)	5 (2,0)	16 (5,7)	20 (7,2)
fehlend	1	3	4	5
<i>Raucherhistorie, n (%)</i>				
niemals	128 (51,2)	132 (53,0)	142 (50,5)	137 (48,9)
aktuell	32 (12,8)	33 (13,3)	26 (9,3)	25 (8,9)
ehemals	90 (36,0)	84 (33,7)	113 (40,2)	118 (42,1)
fehlend	4	4	2	2
<i>ECOG-PS zu Baseline, n (%)</i>				
0	108 (42,7)	108 (43,2)	125 (44,8)	115 (41,4)
≥ 1	145 (57,3)	142 (56,8)	154 (55,2)	163 (58,6)
fehlend	1	3	4	4
<i>Region (IRT), n (%)</i>				
Asien	157 (61,8)	158 (62,5)	88 (31,1)	89 (31,6)
Nicht-Asien	97 (38,2)	95 (37,5)	195 (68,9)	193 (68,4)
<i>Anzahl Organe m. Metastasen (IRT), n (%)</i>				
0–2	189 (74,4)	188 (74,3)	219 (77,4)	219 (77,7)
≥ 3	65 (25,6)	65 (25,7)	64 (22,6)	63 (22,3)
<i>Vorherige Gastrektomie (IRT), n (%)</i>				
ja	75 (29,5)	75 (29,6)	84 (29,7)	82 (29,1)
nein	179 (70,5)	178 (70,4)	199 (70,3)	200 (70,9)
<i>CPS-Status, n (%)</i>				
< 5	129 (50,8)	128 (50,6)	170 (60,1)	173 (61,3)
≥ 5	35 (13,8)	40 (15,8)	27 (9,5)	24 (8,5)
unbekannt	90 (35,4)	85 (33,6)	86 (30,4)	85 (30,1)
<i>Begleiterkrankungen, SOC >20%</i>				
Störungen des Blut- u. Lymphsystems	214 (84,3)	214 (84,6)	259 (91,5)	251 (89,0)
Magen-Darm-Störungen	44 (17,3)	56 (22,1)	-	-
Störungen des Stoffwechsels und der Ernährung	111 (43,7)	107 (42,3)	146 (51,6)	157 (55,7)
Erkrankungen des Muskel-Skelettsystems und des Bindegewebes	78 (30,7)	78 (30,8)	103 (36,4)	107 (37,9)
Psychiatrische Störungen	-	-	58 (20,5)	60 (21,3)
Vaskuläre Störungen	-	-	51 (18,0)	59 (20,9)
	77 (30,3)	58 (22,9)	86 (30,4)	97 (34,4)
Medizinische Vorgeschichte				
<i>Tumorlokalisation bei Erstdiagnose, n (%)</i>				
Adenokarzinom des Magens	219 (86,2)	209 (82,6)	219 (77,4)	210 (74,5)
Adenokarzinom des GEJ	35 (13,8)	44 (17,4)	64 (22,6)	72 (25,5)
<i>Dauer seit Erstdiagnose (Tage)</i>				
n	242	246	273	275
MW (SD)	230,2 (462,0)	243,0 (609,5)	270,4 (478,5)	297,6 (675,2)
Median (min; max)	44,0 (12; 2.396)	43,5 (2; 6.010)	56,0 (2; 3.010)	56,0 (7; 5.366)

Charakterisierung der Studienpopulation zu Baseline	Studie GLOW		Studie SPOTLIGHT	
	Zolbetuximab + CAPOX N = 254	Placebo + CAPOX N = 253	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 283	Placebo + mFOLFOX6 N = 282
<i>Tumortyp, n (%)</i>				
diffus	87 (34,4)	100 (39,5)	82 (29,1)	117 (42,1)
intestinal	36 (14,2)	41 (16,2)	70 (24,8)	66 (23,7)
gemischt	20 (7,9)	21 (8,3)	31 (11,0)	13 (4,7)
andere	34 (13,4)	27 (10,7)	50 (17,7)	42 (15,1)
unbekannt	76 (30,0)	64 (25,3)	49 (17,4)	40 (14,4)
fehlend	1	0	1	4
<i>Primärtumor, n (%)</i>				
TX	65 (25,6)	47 (18,6)	62 (22,1)	46 (16,4)
T0	1 (0,4)	0	0	0
Tis	0	0	1 (0,4)	2 (0,7)
T1	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (0,7)	4 (1,4)
T1a	0	2 (0,8)	2 (0,7)	1 (0,4)
T1b	1 (0,4)	2 (0,8)	2 (0,7)	6 (2,1)
T2	20 (7,9)	12 (4,7)	15 (5,3)	16 (5,7)
T3	63 (24,8)	63 (24,9)	86 (30,6)	98 (34,9)
T4	36 (14,2)	44 (17,4)	32 (11,4)	35 (12,5)
T4a	47 (18,5)	62 (24,5)	56 (19,9)	56 (19,9)
T4b	20 (7,9)	20 (7,9)	23 (8,2)	17 (6,0)
fehlend	-	-	2	1
<i>Lymphknoten, n (%)</i>				
NX	82 (32,3)	64 (25,3)	66 (23,7)	60 (21,4)
N0	23 (9,1)	25 (9,9)	40 (14,3)	38 (13,6)
N1	48 (18,9)	39 (15,4)	56 (20,1)	66 (23,6)
N2	45 (17,7)	51 (20,2)	44 (15,8)	51 (18,2)
N3	31 (12,2)	47 (18,6)	42 (15,1)	32 (11,4)
N3a	15 (5,9)	14 (5,5)	17 (6,1)	19 (6,8)
N3b	10 (3,9)	13 (5,1)	14 (5,0)	14 (5,0)
fehlend	-	-	4	2
<i>Metastatischer Tumor, n (%)</i>				
ja	222 (87,4)	222 (87,7)	239 (84,5)	238 (84,4)
nein	32 (12,6)	31 (12,3)	44 (15,5)	44 (15,6)
<i>Distante Metastasen, n (%)</i>				
M0	59 (23,3)	56 (22,1)	85 (30,4)	70 (24,8)
M1	194 (76,7)	197 (77,9)	195 (69,6)	212 (75,2)
fehlend	1	0	3	0
<i>Messbare Erkrankung (gemessen von IRC), n (%)</i>				
ja	195 (76,8)	204 (80,6)	211 (74,6)	210 (74,5)
nein	59 (23,2)	49 (19,4)	72 (25,4)	72 (25,5)

Abkürzungen: CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; CPS: Combined Positive Score; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; GEJ: Gastroösophagealer Übergang; mFOLFOX6: modifiziertes FOLFOX-6-Schema (Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure); IRC: Unabhängiges Reviewkomitee; IRT: Interactive Response Technology; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SOC: Systemorganklasse.

Protokollverletzungen

Anhand der in den Studien GLOW und SPOTLIGHT dokumentierten Protokollverletzungen ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

Begleitmedikation

In der Studie GLOW erhielten Personen der Interventionsgruppe häufiger systemische Antihistaminika (33,9 vs. 22,1 %) und systemische Kortikosteroide (39,8 vs. 28,9 %), Personen der Kontrollgruppe häufiger Medikamente gegen Verstopfung (25,2 vs. 36,4 %).

In der Studie SPOTLIGHT erhielten Personen der Interventionsgruppe häufiger systemische Kortikosteroide (42,0 vs. 32,3 %), Medikamente für funktionelle gastrointestinale Störungen (72,4 vs. 58,5 %) und Psycholeptika (62,5 vs. 52,5 %).

Tabelle 11: Begleitmedikation ≥ 20 %; Studien GLOW und SPOTLIGHT

Begleitmedikation	Studie GLOW		Studie SPOTLIGHT	
	Zolbetuximab + CAPOX N = 254 n (%)	Placebo + CAPOX N = 253 n (%)	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 283 n (%)	Placebo + mFOLFOX6 N = 282 n (%)
Gesamt	247 (97,2)	246 (97,2)	278 (98,2)	277 (98,2)
Mittel, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken	--	--	53 (18,7)	63 (22,3)
Analgetika	115 (45,3)	123 (48,6)	182 (64,3)	193 (68,4)
Antianämische Präparate	55 (21,7)	66 (26,1)	68 (24,0)	73 (25,9)
Antibakterielle Mittel zur systemischen Anwendung	66 (26,0)	53 (20,9)	106 (37,5)	93 (33,0)
Antidiarrhoika, intestinale entzündungshemmende/antiinfektiöse Wirkstoffe	70 (27,6)	72 (28,5)	76 (26,9)	76 (27,0)
Antiemetika und Antiepileptika	207 (81,5)	187 (73,9)	197 (69,6)	180 (63,8)
Antihistaminika zur systemischen Anwendung	86 (33,9)	56 (22,1)	113 (39,9)	85 (30,1)
Entzündungshemmende und antirheumatische Mittel	--	--	68 (24,0)	49 (17,4)
Antithrombotika	--	--	102 (36,0)	85 (30,1)
Galle und Lebertherapie	53 (20,9)	40 (15,8)	--	--
Blutsubstitute u. Perfusionslösungen	86 (33,9)	72 (28,5)	103 (36,4)	79 (28,0)
Kortikosteroide zur systemischen Anwendung	101 (39,8)	73 (28,9)	119 (42,0)	91 (32,3)
Medikamente für säurebedingte Störungen	196 (77,2)	172 (68,0)	229 (80,9)	202 (71,6)
Medikamente gegen Verstopfung	64 (25,2)	92 (36,4)	107 (37,8)	118 (41,8)
Medikamente für funktionelle gastrointestinale Störungen	78 (30,7)	67 (26,5)	205 (72,4)	165 (58,5)
Immunstimulierende Mittel	66 (26,0)	45 (17,8)	93 (32,9)	93 (33,0)
Mineral-Supplemente			75 (26,5)	57 (20,2)

Begleitmedikation	Studie GLOW		Studie SPOTLIGHT	
	Zolbetuximab + CAPOX N = 254 n (%)	Placebo + CAPOX N = 253 n (%)	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 283 n (%)	Placebo + mFOLFOX6 N = 282 n (%)
Ophtalmologische Mittel			106 (37,5)	92 (32,6)
Psycholeptika	89 (35,0)	83 (32,8)	177 (62,5)	148 (52,5)
Stomatologische Präparate			64 (22,6)	55 (19,5)
Vitamine	59 (23,2)	40 (15,8)	71 (25,1)	67 (23,8)

Abkürzungen: CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; mFOLFOX6: modifiziertes FOLFOX-6-Schema (Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure).

Folgetherapien

Tabelle 12: Folgetherapien $\geq 10\%$; Studien GLOW und SPOTLIGHT

Folgetherapien	Studie GLOW		Studie SPOTLIGHT	
	Zolbetuximab + CAPOX N = 254 n (%)	Placebo + CAPOX N = 253 n (%)	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 283 n (%)	Placebo + mFOLFOX6 N = 282 n (%)
Erhalt einer Folgetherapie	118 (46,5)	140 (55,3)	152 (53,7)	152 (53,7)
Antineoplastische Wirkstoffe	115 (45,3)	135 (53,4)	150 (53,0)	156 (55,3)
Kombinationen antineoplastischer Wirkstoffe	-	-	65 (23,0)	64 (22,7)
PD-1-/PDL-1-Inhibitoren	32 (12,6)	34 (13,4)	38 (13,4)	33 (11,7)
Platin-Verbindungen	27 (10,6)	19 (7,5)	--	--
Pyrimidin-Analoga	33 (13,0)	44 (17,4)	33 (11,7)	32 (11,3)
Taxane	69 (27,2)	79 (31,2)	70 (24,7)	74 (26,2)
VEGF-/VEGFR-Inhibitoren	21 (8,3)	28 (11,1)	40 (14,1)	40 (14,1)

Abkürzungen: CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; mFOLFOX6: modifiziertes FOLFOX-6-Schema (Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure).

3.2 Mortalität

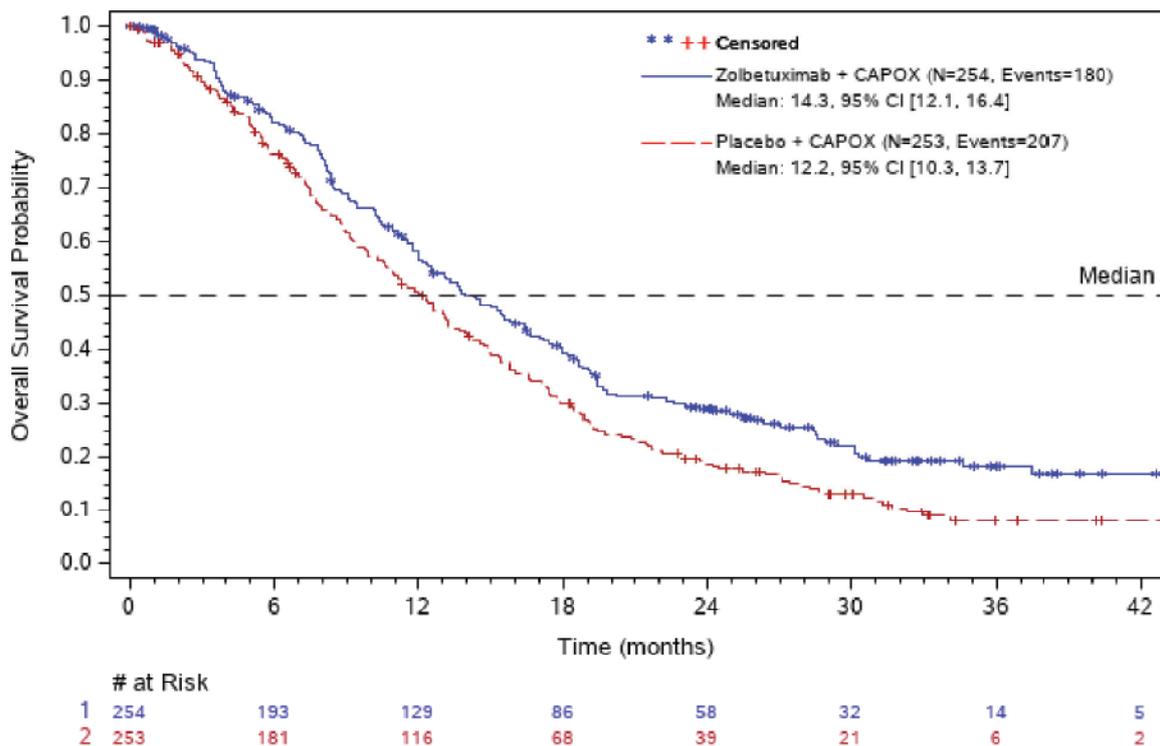
Tabelle 13: Gesamtüberleben; Studien GLOW (Datenschnitt: 12.01.2024) und SPOTLIGHT (Datenschnitt: 08.09.2023), ITT-Population

Gesamtüberleben	Studie GLOW		Studie SPOTLIGHT	
	Zolbetuximab + CAPOX N = 254	Placebo + CAPOX N = 253	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 283	Placebo + mFOLFOX6 N = 282
Mediane Beobachtungsdauer für OS, Monate (min; max)	12,3 (0; 50)	10,9 (0; 49)	16,5 (0; 53)	14,3 (0; 49)
Todesfälle, n (%)	180 (70,9)	207 (81,8)	197 (69,6)	217 (77,0)
Zensierungen ¹⁾ , n (%)	74 (29,1)	46 (18,2)	86 (30,4)	65 (23,0)
Lebend zum Zeitpunkt des Datenschnitts	9 (3,5)	2 (0,8)	11 (3,9)	13 (4,6)
Letzte Bestätigung des Überlebensstatus liegt vor dem Datenschnitt	65 (25,6)	44 (17,4)	75 (26,5)	52 (18,4)
Mediane Überlebenszeit, Monate [95%-KI]	14,3 [12,1; 16,4]	12,2 [10,3; 13,7]	18,2 [16,1; 20,6]	15,6 [13,7; 16,9]
HR [95%-KI]; p-Wert ²⁾	0,76 [0,62; 0,94]; 0,009		0,78 [0,64; 0,95], 0,015	
OS-Rate, % [95%-KI]				
Zu Monat 12	56,7 [50,1; 62,7]	50,4 [43,9; 56,6]	67,36 [61,36; 72,64]	60,65 [54,57; 66,19]
Zu Monat 24	29,0 [23,2; 35,1]	18,8 [14,0; 24,2]	37,71 [31,68; 43,71]	29,45 [23,99; 35,10]

¹⁾ Zensierungen: Falls die letzte Bestätigung des Überlebensstatus vor dem Datenschnitt lag, wurde die Überlebenszeit zum letzten Zeitpunkt zensiert, an dem bekannt war, dass die Person noch am Leben war. Falls eine Person nach dem Datenschnitt am Leben war bzw. gestorben ist, wurde die Überlebenszeit zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.

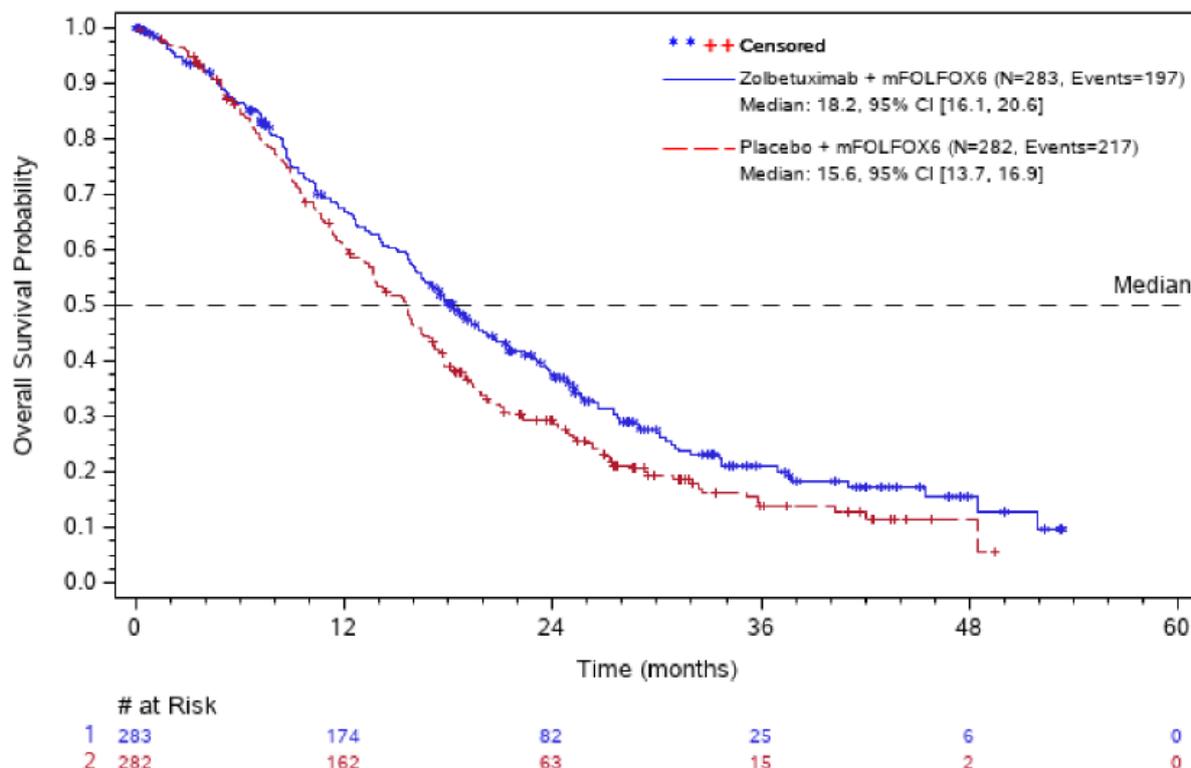
²⁾ HR basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung („Region“, „Anzahl der Organe mit Metastasen“, „Vorherige Gastrektomie“). p-Wert basierend auf stratifiziertem zweiseitigen Log-Rank-Test stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung.

Abkürzungen: CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; mFOLFOX6: modifiziertes FOLFOX-6-Schema (Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure); OS: Gesamtüberleben;



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
 ASTELLAS Data Cutoff Date: 12JAN24

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“; Studie GLOW (Datenschnitt: 12.01.2024), ITT-Population



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
 ASTELLAS Data Cutoff Date: 08SEP23

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“; Studie SPOTLIGHT (Datenschnitt: 08.09.2023), ITT-Population

Bei den Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben wurden keine statistisch signifikanten und relevanten Interaktionen festgestellt.

3.3 Morbidität

EORTC QLQ-C30

Für den EORTC QLQ-C30 legte der pU in Modul 4 Ereigniszeitanalysen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung vor. Die Ergebnisse werden aufgrund geringer Rücklaufquoten zum Behandlungsende (< 70 %) und in der Nachbeobachtungsphase (30- und 90-Tage-Follow-up) nicht dargestellt. Insbesondere weil zum Behandlungsende ein verschlechterter Gesundheitszustand wahrscheinlicher wird bzw. ein verschlechterter Gesundheitszustand zu einem Behandlungsende führen kann, sind diese Daten zum Behandlungsende erforderlich, um die Auswirkungen/Effekte der Intervention und Kontrolle auf die Symptome vollständig abzubilden bzw. die Ergebnisse adäquat interpretieren/vergleichen zu können. Darüber hinaus liegen keine Angaben zu Zensierungsgründen vor.

EORTC QLQ-OG25

Für den EORTC QLQ-OG25 legte der pU in Modul 4 Ereigniszeitanalysen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung vor. Die Ergebnisse werden aufgrund geringer Rücklaufquoten zum Behandlungsende (< 70 %) und in der Nachbeobachtungsphase (30- und 90-Tage-Follow-up) nicht dargestellt. Darüber hinaus liegen keine Angaben zu Zensierungsgründen vor. Eine ausführliche Begründung wurde beim EORTC QLQ-C30 aufgeführt.

EQ-5D-5L-VAS

Für die EQ-5D-5L-VAS legte der pU in Modul 4 eine Ereigniszeitanalyse zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung vor. Die Ergebnisse werden aufgrund geringer Rücklaufquoten zum Behandlungsende (< 70 %) und in der Nachbeobachtungsphase (30- und 90-Tage-Follow-up) nicht dargestellt. Darüber hinaus liegen keine Angaben zu Zensierungsgründen vor. Eine ausführliche Begründung wurde beim EORTC QLQ-C30 aufgeführt.

Schmerzintensität mittels NRS

Für die NRS legte der pU in Modul 4 eine Ereigniszeitanalyse zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung vor. Die Ergebnisse werden aufgrund geringer Rücklaufquoten zum Behandlungsende (< 70 %) und in der Nachbeobachtungsphase (30- und 90-Tage-Follow-up) nicht dargestellt. Darüber hinaus liegen keine Angaben zu Zensierungsgründen vor. Eine ausführliche Begründung wurde beim EORTC QLQ-C30 aufgeführt.

3.4 Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Für den EORTC QLQ-C30 legte der pU im Modul 4 Ereigniszeitanalysen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung vor. Die Ergebnisse werden aufgrund geringer Rücklaufquoten zu Behandlungsende (< 70 %) und in der Nachbeobachtungsphase (30- und 90-Tage-Follow-up) nicht dargestellt. Darüber hinaus liegen keine Angaben zu Zensierungsgründen vor. Eine ausführliche Begründung wurde beim EORTC QLQ-C30 unter „Morbidity“ aufgeführt.

3.5 Sicherheit

In den Studien GLOW und SPOTLIGHT war ein TEAE definiert als ein UE, das nach Beginn der Verabreichung der Studienbehandlung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation beobachtet wird. Eine Progression der Tumorerkrankung (sowie eine Verschlechterung der Symptome und Zunahme der Krankheitssymptome aufgrund der Progression) sollte nicht als ein UE gewertet werden. Auswertungen, bei denen andere erkrankungsbezogene Ereignisse bzw. Ereignisse der Grunderkrankung nicht berücksichtigt wurden, liegen nicht vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen.

Die mediane Beobachtungsdauer betrug in der Studie GLOW 6,2 Monate im Interventionsarm sowie 6,6 Monate im Kontrollarm. In der Studie SPOTLIGHT belief sich die mediane Beobachtungsdauer auf 8,5 Monate in beiden Armen. Obwohl sich die Beobachtungszeiten zwischen den Studienarmen in beiden Studien lediglich geringfügig unterscheiden, werden in Modul 4 Ereigniszeitanalysen mit HR als Effektschätzer berichtet. Da bei ähnlichen Beobachtungszeiten bevorzugt RR darzustellen sind, werden die berichteten HR mit dazugehörigem p-Wert in den folgenden Ergebnistabellen ergänzend dargestellt.

Bei den Subgruppenanalysen zu UE wurden keine statistisch signifikanten und relevanten Interaktionen festgestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studien GLOW (Datenschnitt: 12.01.2024) und SPOTLIGHT (Datenschnitt: 08.09.2023), Sicherheitspopulation

Zusammenfassung der UE Personen mit mind. einem ...	Studie GLOW			Studie SPOTLIGHT		
	Zolbetuximab + CAPOX N = 254 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + CAPOX N = 249 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	HR [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert ²⁾ (ergänzend)	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 279 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + mFOLFOX6 N = 278 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	HR [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert ²⁾ (ergänzend)
UE (ergänzend dargestellt)	0,0 [n. a.; n. a.]; 251 (98,8)	0,1 [0,1; 0,2]; 244 (98,0)	-	0,0 [n. a.; n. a.]; 278 (99,6)	0,1 [0,1; 0,1]; 277 (99,6)	-
schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	2,6 [1,8; 3,3]; 186 (73,2)	3,6 [3,0; 4,4]; 175 (70,3)	1,23 [1,00; 1,52]; 0,056	1,1 [0,8; 1,4]; 244 (87,5)	2,2 [1,9; 2,5]; 219 (78,8)	1,52 [1,26; 1,83]; 0,001
SUE	8,6 [5,8; 20,0]; 123 (48,4)	8,0 [5,6; 12,0]; 126 (50,6)	0,97 [0,76; 1,25]; 0,82	15,3 [8,1; 24,5]; 133 (47,7)	11,6 [9,1; 15,4]; 129 (46,4)	1,11 [0,87; 1,41]; 0,42
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte ³⁾	n. a. [10,2; n. a.]; 81 (31,9)	n. a. [15,4; n. a.]; 64 (25,7)	1,29 [0,93; 1,80]; 0,13	10,8 [6,9; 22,4]; 125 (44,8)	24,1 [10,4; n. a.]; 107 (38,5)	1,17 [0,91; 1,52]; 0,23

¹⁾ HR und 95%-KI basierend auf stratifiziertem Cox-Regressionsmodell („Region“ (Asien; Nicht-Asien), „Anzahl der Organe mit Metastasen“ (0–2; ≥ 3), „Vorherige Gastrektomie“ (ja; nein)).

²⁾ p-Wert basierend auf stratifizierten Log-Rank-Test.

³⁾ Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation bis Auftreten einer Krankheitsprogression, nach Ermessen des ärztlichen Prüfungspersonals, bis Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, inakzeptabler Toxizität, Verzögerung der Einnahme der Studienmedikation um mehr als 28 Tage, Rückzug der Einverständniserklärung, „Lost to Follow-up“ und Studienende, je nachdem, was früher auftrat. Diese möglichen Therapieabbruchgründe, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten können, stellen somit ein konkurrierendes Ereignis dar, weshalb die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt ist.

Abkürzungen: CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mFOLFOX6: modifiziertes FOLFOX-6-Schema (Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure); n. a.: nicht anwendbar; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 15: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ oder ≥ 10 Personen in mind. einem Studienarm, nach MedDRA-Systemorganklassen und Preferred Terms; Studien GLOW (Datenschnitt: 12.01.2024) und SPOTLIGHT (Datenschnitt: 08.09.2023), Sicherheitspopulation

UE <i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	Studie GLOW			Studie SPOTLIGHT		
	Zolbetuximab + CAPOX N = 254 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + CAPOX N = 249 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	HR [95%-KI]¹; p-Wert² (ergänzend)	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 279 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + mFOLFOX6 N = 278 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	HR [95%-KI]¹; p-Wert² (ergänzend)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4,2 [3,6; 5,6]; 134 (52,8)	4,8 [3,6; 6,1]; 127 (51,0)	1,11 [0,87; 1,42]; 0,40	2,8 [2,1; 3,9]; 171 (61,3)	3,0 [2,1; 4,2]; 169 (60,8)	0,99 [0,80; 1,23]; 0,94
Anämie ³	13,4 [7,4; n. a.]; 93 (36,6)	22,0 [8,4; n. a.]; 92 (36,9)	0,98 [0,73; 1,30]; 0,86	34,3 [12,6; n. a.]; 106 (38,0)	27,4 [11,8; n. a.]; 107 (38,5)	0,95 [0,72; 1,24]; 0,69
Leukopenie	n. a. [n. a.; n. a.]; 17 (6,7)	n. a. [n. a.; n. a.]; 8 (3,2)	2,09 [0,90; 4,85]; 0,08	n. a. [n. a.; n. a.]; 17 (6,1)	n. a. [n. a.; n. a.]; 13 (4,7)	1,33 [0,64; 2,74]; 0,44
Neutropenie ³	n. a. [n. a.; n. a.]; 50 (19,7)	n. a. [n. a.; n. a.]; 35 (14,1)	1,49 [0,97; 2,30]; 0,07	n. a. [n. a.; n. a.]; 102 (36,6)	n. a. [n. a.; n. a.]; 94 (33,8)	1,16 [0,87; 1,53]; 0,31
Thrombozytopenie	n. a. [n. a.; n. a.]; 28 (11,0)	n. a. [n. a.; n. a.]; 31 (12,4)	0,90 [0,54; 1,50]; 0,68	n. a. [n. a.; n. a.]; 29 (10,4)	n. a. [n. a.; n. a.]; 45 (16,2)	0,64 [0,40; 1,02]; 0,06
Herzerkrankungen	n. a. [n. a.; n. a.]; 24 (9,4)	n. a. [n. a.; n. a.]; 31 (12,4)	0,70 [0,41; 1,20]; 0,20	n. a. [n. a.; n. a.]; 26 (9,3)	n. a. [n. a.; n. a.]; 23 (8,3)	1,17 [0,67; 2,06]; 0,58
Tachykardie	-	-	-	n. a. [n. a.; n. a.]; 10 (3,6)	n. a. [n. a.; n. a.]; 2 (0,7)	4,84 [1,06; 22,15]; 0,02
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	-	-	-	n. a. [n. a.; n. a.]; 10 (3,6)	n. a. [n. a.; n. a.]; 12 (4,3)	0,77 [0,33; 1,80]; 0,54
Endokrine Erkrankungen	-	-	-	n. a. [n. a.; n. a.]; 10 (3,6)	n. a. [n. a.; n. a.]; 7 (2,5)	1,31 [0,49; 3,47]; 0,59

UE	Studie GLOW			Studie SPOTLIGHT		
	Zolbetuximab + CAPOX N = 254 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + CAPOX N = 249 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	HR [95%-KI] ¹ ; p-Wert ² (ergänzend)	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 279 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + mFOLFOX6 N = 278 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	HR [95%-KI] ¹ ; p-Wert ² (ergänzend)
Augenerkrankungen	-	-	-	n. a. [n. a.; n. a.]; 22 (7,9)	n. a. [n. a.; n. a.]; 28 (10,1)	0,72 [0,41; 1,27]; 0,25
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,0 [n. a.; n. a.]; 234 (92,1)	0,5 [0,2; 0,8]; 199 (79,9)	2,31 [1,90; 2,82]; < 0,0001	0,0 [n. a.; n. a.]; 264 (94,6)	0,3 [0,2; 0,4]; 252 (90,6)	1,85 [1,55; 2,22]; < 0,0001
Bauch aufgetrieben	n. a. [n. a.; n. a.]; 15 (5,9)	n. a. [n. a.; n. a.]; 15 (6,0)	0,95 [0,46; 2,0]; 0,89	n. a. [n. a.; n. a.]; 17 (6,1)	n. a. [n. a.; n. a.]; 23 (8,3)	0,74 [0,39; 1,38]; 0,34
Abdominalschmerz ³	n. a. [n. a.; n. a.]; 41 (16,1)	n. a. [22,9; n. a.]; 56 (22,5)	0,67 [0,45; 1,01]; 0,052	n. a. [n. a.; n. a.]; 70 (25,1)	19,8 [14,5; n. a.]; 87 (31,3)	0,83 [0,60; 1,13]; 0,23
Schmerzen Oberbauch ³	n. a. [n. a.; n. a.]; 24 (9,4)	n. a. [n. a.; n. a.]; 13 (5,2)	1,90 [0,95; 3,80]; 0,07	n. a. [n. a.; n. a.]; 47 (16,8)	n. a. [n. a.; n. a.]; 34 (12,2)	1,43 [0,92; 2,23]; 0,12
Aszites	n. a. [n. a.; n. a.]; 9 (3,5)	n. a. [n. a.; n. a.]; 17 (6,8)	0,42 [0,18; 0,98]; 0,04	n. a. [n. a.; n. a.]; 5 (1,8)	n. a. [n. a.; n. a.]; 12 (4,3)	0,39 [0,13; 1,12]; 0,07
Obstipation	n. a. [n. a.; n. a.]; 40 (15,7)	n. a. [n. a.; n. a.]; 53 (21,3)	0,74 [0,49; 1,12]; 0,15	23,9 [13,6; n. a.]; 101 (36,2)	n. a. [10,4; n. a.]; 113 (40,6)	0,80 [0,61; 1,05]; 0,10
Diarrhö	n. a. [29,9; n. a.]; 83 (32,7)	n. a. [n. a.; n. a.]; 87 (34,9)	0,90 [0,67; 1,22]; 0,51	20,3 [10,7; n. a.]; 114 (40,9)	13,2 [7,0; n. a.]; 125 (45,0)	0,83 [0,65; 1,08]; 0,16
Mundtrockenheit	-	-	-	n. a. [n. a.; n. a.]; 14 (5,0)	n. a. [n. a.; n. a.]; 10 (3,6)	1,39 [0,62; 3,14]; 0,42
Dyspepsie	n. a. [n. a.; n. a.]; 14 (5,5)	n. a. [24,5; n. a.]; 9 (3,6)	1,50 [0,61; 3,66]; 0,38	n. a. [n. a.; n. a.]; 28 (10,0)	n. a. [n. a.; n. a.]; 20 (7,2)	1,42 [0,80; 2,54]; 0,23
Dysphagie	n. a. [n. a.; n. a.]; 11 (4,3)	n. a. [n. a.; n. a.]; 9 (3,6)	1,17 [0,47; 2,88]; 0,74	n. a. [n. a.; n. a.]; 23 (8,2)	n. a. [n. a.; n. a.]; 22 (7,9)	1,05 [0,58; 1,89]; 0,87

UE	Studie GLOW			Studie SPOTLIGHT		
	Zolbetuximab + CAPOX N = 254 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + CAPOX N = 249 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	HR [95%-KI] ¹ ; p-Wert ² (ergänzend)	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 279 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + mFOLFOX6 N = 278 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	HR [95%-KI] ¹ ; p-Wert ² (ergänzend)
<i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>						
Gastroösophageale Refluxerkrankung	n. a. [n. a.; n. a.]; 10 (3,9)	n. a. [n. a.; n. a.]; 5 (2,0)	1,92 [0,65; 5,65]; 0,23	n. a. [n. a.; n. a.]; 14 (5,0)	n. a. [n. a.; n. a.]; 16 (5,8)	0,88 [0,43; 1,80]; 0,72
Übelkeit ³	0,1 [0,1; 0,4]; 175 (68,9)	5,5 [2,0; n. a.]; 125 (50,2)	1,96 [1,55; 2,48]; < 0,0001	0,0 [0,0; 0,1]; 230 (82,4)	2,0 [0,9; 3,0]; 171 (61,5)	2,15 [1,76; 2,63]; < 0,0001
Hypersalivation	-	-	-	n. a. [n. a.; n. a.]; 12 (4,3)	n. a. [n. a.; n. a.]; 2 (0,7)	6,30 [1,41; 28,17]; 0,006
Stomatitis	-	-	-	n. a. [36,7; n. a.]; 60 (21,5)	n. a. [n. a.; n. a.]; 60 (21,6)	1,00 [0,70; 1,43]; 0,995
Erbrechen ³	0,1 [0,0; 0,7]; 168 (66,1)	n. a. [17,3; n. a.]; 79 (31,7)	3,31 [2,52; 4,33]; < 0,0001	0,7 [0,3; 1,4]; 188 (67,4)	n. a. [16,6; n. a.]; 101 (36,3)	2,89 [2,26; 3,69]; < 0,0001
Allg. Erkrankungen u. Beschwerden am Verabreichungsort	3,9 [2,6; 6,5]; 144 (56,7)	6,5 [3,1; 9,6]; 125 (50,2)	1,19 [0,93; 1,52]; 0,17	1,4 [1,0; 1,8]; 209 (74,9)	2,1 [1,5; 2,9]; 207 (74,5)	1,18 [0,97; 1,43]; 0,10
Asthenie	n. a. [n. a.; n. a.]; 34 (13,4)	n. a. [n. a.; n. a.]; 32 (12,9)	1,07 [0,66; 1,74]; 0,80	n. a. [31,3; n. a.]; 74 (26,5)	n. a. [n. a.; n. a.]; 64 (23,0)	1,17 [0,84; 1,64]; 0,36
Brustkorbbeschwerden	n. a. [n. a.; n. a.]; 10 (3,9)	n. a. [n. a.; n. a.]; 7 (2,8)	1,31 [0,49; 3,54]; 0,59	-	-	-
Schüttelfrost	n. a. [n. a.; n. a.]; 11 (4,3)	n. a. [n. a.; n. a.]; 5 (2,0)	2,23 [0,77; 6,42]; 0,13	n. a. [n. a.; n. a.]; 17 (6,1)	n. a. [n. a.; n. a.]; 10 (3,6)	1,70 [0,78; 3,71]; 0,18
Ermüdung	n. a. [n. a.; n. a.]; 35 (13,8)	n. a. [n. a.; n. a.]; 42 (16,9)	0,77 [0,49; 1,21]; 0,26	n. a. [25,1; n. a.]; 83 (29,7)	n. a. [23,1; n. a.]; 94 (33,8)	0,87 [0,65; 1,17]; 0,36
Unwohlsein	n. a. [n. a.; n. a.]; 31 (12,2)	n. a. [n. a.; n. a.]; 22 (8,8)	1,42 [0,82; 2,46]; 0,22	n. a. [n. a.; n. a.]; 21 (7,5)	n. a. [n. a.; n. a.]; 9 (3,2)	2,47 [1,13; 5,40]; 0,02

UE	Studie GLOW			Studie SPOTLIGHT		
	Zolbetuximab + CAPOX N = 254 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + CAPOX N = 249 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	HR [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert ²⁾ (ergänzend)	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 279 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + mFOLFOX6 N = 278 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	HR [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert ²⁾ (ergänzend)
Schleimhautentzündung	-	-	-	n. a. [n. a.; n. a.]; 6 (2,2)	n. a. [n. a.; n. a.]; 14 (5,0)	0,40 [0,15; 1,05]; 0,054
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	-	-	-	n. a. [n. a.; n. a.]; 10 (3,6)	n. a. [n. a.; n. a.]; 13 (4,7)	0,74 [0,33; 1,70]; 0,48
Ödem peripher	n. a. [n. a.; n. a.]; 26 (10,2)	n. a. [n. a.; n. a.]; 6 (2,4)	4,49 [1,84; 10,9]; 0,0003	n. a. [34,5; n. a.]; 52 (18,6)	n. a. [n. a.; n. a.]; 27 (9,7)	2,14 [1,34; 3,41]; 0,001
Fieber	n. a. [n. a.; n. a.]; 36 (14,2)	n. a. [n. a.; n. a.]; 23 (9,2)	1,53 [0,90; 2,59]; 0,11	n. a. [27,5; n. a.]; 59 (21,1)	n. a. [n. a.; n. a.]; 50 (18,0)	1,11 [0,76; 1,62]; 0,59
Temperaturintoleranz	-	-	-	n. a. [n. a.; n. a.]; 8 (2,9)	n. a. [n. a.; n. a.]; 10 (3,6)	0,81 [0,32; 2,04]; 0,65
Leber- und Gallenerkrankungen	n. a. [n. a.; n. a.]; 17 (6,7)	n. a. [n. a.; n. a.]; 15 (6,0)	1,13 [0,56; 2,28]; 0,73	n. a. [n. a.; n. a.]; 25 (9,0)	n. a. [n. a.; n. a.]; 22 (7,9)	1,08 [0,61; 1,93]; 0,79
Erkrankungen des Immunsystems	-	-	-	n. a. [n. a.; n. a.]; 7 (2,5)	n. a. [n. a.; n. a.]; 12 (4,3)	0,53 [0,21; 1,36]; 0,18
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15,9 [11,0; 21,4]; 78 (30,7)	18,4 [11,3; 19,6]; 70 (28,1)	1,03 [0,74; 1,43]; 0,86	13,8 [10,2; 18,6]; 118 (42,3)	14,0 [11,0; 19,1]; 103 (37,1)	1,10 [0,84; 1,43]; 0,52
Covid-19	n. a. [n. a.; n. a.]; 15 (5,9)	n. a. [18,7; n. a.]; 12 (4,8)	0,93 [0,41; 2,11]; 0,87	n. a. [29,0; n. a.]; 24 (8,6)	n. a. [30,1; n. a.]; 25 (9,0)	0,72 [0,40; 1,31]; 0,28
Orale Candidose	-	-	-	n. a. [n. a.; n. a.]; 5 (1,8)	n. a. [n. a.; n. a.]; 14 (5,0)	0,36 [0,13; 1,00]; 0,04
Pneumonie	n. a. [n. a.; n. a.]; 12 (4,7)	n. a. [n. a.; n. a.]; 11 (4,4)	1,28 [0,55; 2,98]; 0,56	n. a. [n. a.; n. a.]; 15 (5,4)	n. a. [n. a.; n. a.]; 14 (5,0)	0,83 [0,40; 1,74]; 0,62

UE	Studie GLOW			Studie SPOTLIGHT		
	Zolbetuximab + CAPOX N = 254 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + CAPOX N = 249 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	HR [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert ²⁾ (ergänzend)	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 279 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + mFOLFOX6 N = 278 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	HR [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert ²⁾ (ergänzend)
Harnwegsinfektion	-	-	-	n. a. [n. a.; n. a.]; 17 (6,1)	n. a. [n. a.; n. a.]; 9 (3,2)	1,98 [0,88; 4,48]; 0,09
Verletzung, Vergiftung u. durch Eingriffe bedingte Komplikationen	n. a. [29,4; n. a.]; 31 (12,2)	n. a. [n. a.; n. a.]; 15 (6,0)	1,90 [1,02; 3,54]; 0,043	n. a. [n. a.; n. a.]; 50 (17,9)	n. a. [n. a.; n. a.]; 41 (14,7)	1,23 [0,81; 1,86]; 0,33
Sturz	-	-	-	n. a. [n. a.; n. a.]; 12 (4,3)	n. a. [n. a.; n. a.]; 9 (3,2)	1,39 [0,59; 3,30]; 0,45
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	n. a. [n. a.; n. a.]; 11 (4,3)	n. a. [n. a.; n. a.]; 2 (0,8)	5,36 [1,19; 24,20]; 0,02	-	-	-
Untersuchungen	2,3 [1,6; 3,0]; 154 (60,6)	2,8 [2,1; 3,4]; 152 (61,0)	1,04 [0,83; 1,30]; 0,77	2,5 [1,8; 3,7]; 184 (65,9)	2,8 [2,1; 3,7]; 175 (62,9)	1,12 [0,91; 1,38]; 0,29
Alanin-Aminotransferase erhöht	n. a. [n. a.; n. a.]; 48 (18,9)	n. a. [n. a.; n. a.]; 53 (21,3)	0,90 [0,61; 1,33]; 0,59	n. a. [n. a.; n. a.]; 35 (12,5)	n. a. [n. a.; n. a.]; 50 (18,0)	0,67 [0,44; 1,04]; 0,07
Aspartat-Aminotransferase erhöht	n. a. [25,8; n. a.]; 63 (24,8)	n. a. [n. a.; n. a.]; 75 (30,1)	0,81 [0,58; 1,14]; 0,22	n. a. [n. a.; n. a.]; 50 (17,9)	n. a. [n. a.; n. a.]; 47 (16,9)	1,05 [0,71; 1,57]; 0,80
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	n. a. [n. a.; n. a.]; 14 (5,5)	n. a. [n. a.; n. a.]; 20 (8,0)	0,65 [0,33; 1,29]; 0,21	n. a. [n. a.; n. a.]; 21 (7,5)	n. a. [n. a.; n. a.]; 26 (9,4)	0,77 [0,43; 1,38]; 0,38
Bilirubin im Blut erhöht	n. a. [n. a.; n. a.]; 24 (9,4)	n. a. [n. a.; n. a.]; 23 (9,2)	0,95 [0,53; 1,70]; 0,86	n. a. [n. a.; n. a.]; 7 (2,5)	n. a. [n. a.; n. a.]; 15 (5,4)	0,41 [0,16; 1,01]; 0,046
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	n. a. [n. a.; n. a.]; 9 (3,5)	n. a. [n. a.; n. a.]; 10 (4,0)	0,89 [0,36; 2,20]; 0,80	-	-	-
Neutrophilenzahl erniedrigt	n. a. [20,7; n. a.]; 71 (28,0)	n. a. [n. a.; n. a.]; 59 (23,7)	1,16 [0,82; 1,64]; 0,40	n. a. [36,1; n. a.]; 96 (34,4)	n. a. [n. a.; n. a.]; 91 (32,7)	1,06 [0,79; 1,41]; 0,69

UE	Studie GLOW			Studie SPOTLIGHT		
	Zolbetuximab + CAPOX N = 254 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + CAPOX N = 249 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	HR [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert ²⁾ (ergänzend)	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 279 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + mFOLFOX6 N = 278 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	HR [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert ²⁾ (ergänzend)
Thrombozytenzahl vermindert	n. a. [n. a.; n. a.]; 61 (24,0)	n. a. [n. a.; n. a.]; 62 (24,9)	0,96 [0,68; 1,38]; 0,84	n. a. [n. a.; n. a.]; 41 (14,7)	n. a. [n. a.; n. a.]; 49 (17,6)	0,83 [0,55; 1,26]; 0,39
Gewicht erniedrigt	n. a. [n. a.; n. a.]; 51 (20,1)	n. a. [n. a.; n. a.]; 25 (10,0)	2,07 [1,28; 3,36]; 0,003	n. a. [n. a.; n. a.]; 57 (20,4)	n. a. [n. a.; n. a.]; 56 (20,1)	1,01 [0,69; 1,46]; 0,98
Leukozytenzahl erniedrigt	n. a. [n. a.; n. a.]; 51 (20,1)	n. a. [n. a.; n. a.]; 40 (16,1)	1,24 [0,82; 1,88]; 0,31	n. a. [n. a.; n. a.]; 51 (18,3)	n. a. [n. a.; n. a.]; 46 (16,5)	1,10 [0,74; 1,64]; 0,63
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2,1 [1,4; 3,5]; 155 (61,0)	3,7 [2,8; 6,9]; 141 (56,6)	1,25 [0,99; 1,58]; 0,06	1,8 [1,1; 2,2]; 195 (69,9)	3,6 [2,9; 5,6]; 163 (58,6)	1,44 [1,16; 1,77]; 0,0008
Appetit vermindert	n. a. [5,9; n. a.]; 105 (41,3)	16,5 [13,8; n. a.]; 86 (34,5)	1,35 [1,01; 1,80]; 0,04	8,5 [4,0; 21,2]; 136 (48,7)	n. a. [16,9; n. a.]; 97 (34,9)	1,62 [1,24; 2,10]; 0,0003
Dehydratation	-	-	-	n. a. [n. a.; n. a.]; 11 (3,9)	n. a. [n. a.; n. a.]; 9 (3,2)	1,26 [0,52; 3,05]; 0,61
Hyperglykämie	-	-	-	n. a. [n. a.; n. a.]; 15 (5,4)	n. a. [n. a.; n. a.]; 12 (4,3)	1,11 [0,51; 2,41]; 0,78
Hypoalbuminämie	n. a. [n. a.; n. a.]; 57 (22,4)	n. a. [n. a.; n. a.]; 35 (14,1)	1,77 [1,16; 2,70]; 0,008	n. a. [n. a.; n. a.]; 46 (16,5)	n. a. [n. a.; n. a.]; 18 (6,5)	2,77 [1,60; 4,78]; 0,0001
Hypokalzämie	n. a. [n. a.; n. a.]; 13 (5,1)	n. a. [n. a.; n. a.]; 12 (4,8)	1,07 [0,49; 2,35]; 0,86	n. a. [n. a.; n. a.]; 31 (11,1)	n. a. [n. a.; n. a.]; 9 (3,2)	3,53 [1,68; 7,44]; 0,0004
Hypokaliämie	n. a. [n. a.; n. a.]; 37 (14,6)	n. a. [n. a.; n. a.]; 38 (15,3)	0,92 [0,59; 1,46]; 0,74	n. a. [n. a.; n. a.]; 51 (18,3)	n. a. [n. a.; n. a.]; 42 (15,1)	1,23 [0,82; 1,86]; 0,32
Hypomagnesiämie	-	-	-	n. a. [n. a.; n. a.]; 13 (4,7)	n. a. [n. a.; n. a.]; 11 (4,0)	1,23 [0,55; 2,75]; 0,62

UE	Studie GLOW			Studie SPOTLIGHT		
	Zolbetuximab + CAPOX N = 254 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + CAPOX N = 249 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	HR [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert ²⁾ (ergänzend)	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 279 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + mFOLFOX6 N = 278 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	HR [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert ²⁾ (ergänzend)
<i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>						
Hyponatriämie	n. a. [n. a.; n. a.]; 16 (6,3)	n. a. [n. a.; n. a.]; 18 (7,2)	0,79 [0,40; 1,59]; 0,51	n. a. [n. a.; n. a.]; 15 (5,4)	n. a. [n. a.; n. a.]; 12 (4,3)	1,16 [0,54; 2,49]; 0,71
Hypophosphatämie	-	-	-	n. a. [n. a.; n. a.]; 18 (6,5)	n. a. [n. a.; n. a.]; 14 (5,0)	1,20 [0,59; 2,45]; 0,61
Skelettmuskulatur-, Bindege- webs- u. Knochenerkrankungen	n. a. [28,5; n. a.]; 37 (14,6)	n. a. [n. a.; n. a.]; 52 (20,9)	0,59 [0,38; 0,91]; 0,02	33,7 [20,1; n. a.]; 85 (30,5)	19,1 [12,6; 26,8]; 93 (33,5)	0,84 [0,62; 1,13]; 0,25
Arthralgie	-	-	-	n. a. [n. a.; n. a.]; 22 (7,9)	n. a. [n. a.; n. a.]; 25 (9,0)	0,75 [0,42; 1,34]; 0,33
Rückenschmerzen	n. a. [n. a.; n. a.]; 10 (3,9)	n. a. [n. a.; n. a.]; 20 (8,0)	0,42 [0,19; 0,92]; 0,03	n. a. [n. a.; n. a.]; 36 (12,9)	37,3 [26,8; n. a.]; 34 (12,2)	0,98 [0,61; 1,57]; 0,92
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	-	-	-	n. a. [n. a.; n. a.]; 10 (3,6)	n. a. [n. a.; n. a.]; 8 (2,9)	1,31 [0,52; 3,34]; 0,57
Myalgie	-	-	-	n. a. [n. a.; n. a.]; 12 (4,3)	n. a. [n. a.; n. a.]; 13 (4,7)	0,88 [0,40; 1,93]; 0,75
Schmerz in einer Extremität	-	-	-	n. a. [n. a.; n. a.]; 10 (3,6)	n. a. [n. a.; n. a.]; 15 (5,4)	0,670 [0,30; 1,50]; 0,32
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	n. a. [n. a.; n. a.]; 14 (5,5)	n. a. [n. a.; n. a.]; 20 (8,0)	0,66 [0,32; 1,35]; 0,25	n. a. [n. a.; n. a.]; 24 (8,6)	n. a. [n. a.; n. a.]; 24 (8,6)	0,96 [0,54; 1,69]; 0,88
Progression einer bösartigen Neubildung	n. a. [n. a.; n. a.]; 10 (3,9)	n. a. [n. a.; n. a.]; 13 (5,2)	0,73 [0,31; 1,74]; 0,47	n. a. [n. a.; n. a.]; 10 (3,6)	n. a. [n. a.; n. a.]; 12 (4,3)	0,88 [0,38; 2,03]; 0,76

UE	Studie GLOW			Studie SPOTLIGHT		
	Zolbetuximab + CAPOX N = 254 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + CAPOX N = 249 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	HR [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert ²⁾ (ergänzend)	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 279 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + mFOLFOX6 N = 278 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	HR [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert ²⁾ (ergänzend)
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term						
Erkrankungen des Nervensystems	4,5 [3,3; 5,3]; 140 (55,1)	3,2 [2,3; 4,5]; 144 (57,8)	0,93 [0,73; 1,17]; 0,50	1,9 [1,5; 2,3]; 210 (75,3)	1,9 [1,2; 2,3]; 210 (75,5)	0,93 [0,76; 1,12]; 0,46
Schwindelgefühl	n. a. [n. a.; n. a.]; 14 (5,5)	n. a. [n. a.; n. a.]; 12 (4,8)	1,16 [0,54; 2,52]; 0,70	n. a. [n. a.; n. a.]; 37 (13,3)	n. a. [n. a.; n. a.]; 28 (10,1)	1,32 [0,80; 2,16]; 0,28
Dysästhesie	-	-	-	n. a. [n. a.; n. a.]; 8 (2,9)	n. a. [n. a.; n. a.]; 13 (4,7)	0,61 [0,25; 1,47]; 0,27
Dysgeusie	n. a. [n. a.; n. a.]; 18 (7,1)	n. a. [n. a.; n. a.]; 12 (4,8)	1,55 [0,74; 3,22]; 0,24	n. a. [n. a.; n. a.]; 44 (15,8)	n. a. [n. a.; n. a.]; 40 (14,4)	1,15 [0,75; 1,76]; 0,53
Kopfschmerzen	-	-	-	n. a. [n. a.; n. a.]; 34 (12,2)	n. a. [n. a.; n. a.]; 35 (12,6)	0,92 [0,57; 1,48]; 0,73
Hypästhesie	n. a. [n. a.; n. a.]; 31 (12,2)	n. a. [n. a.; n. a.]; 30 (12,0)	1,02 [0,61; 1,68]; 0,98	- n. a. [n. a.; n. a.]; 11 (3,9)	n. a. [n. a.; n. a.]; 11 (4,0)	0,94 [0,41; 2,17]; 0,89
Periphere Neuropathie	n. a. [n. a.; n. a.]; 13 (5,1)	n. a. [n. a.; n. a.]; 13 (5,2)	1,00 [0,46; 2,16]; 0,995	n. a. [n. a.; n. a.]; 23 (8,2)	n. a. [n. a.; n. a.]; 22 (7,9)	1,06 [0,59; 1,90]; 0,85
Neurotoxizität	n. a. [n. a.; n. a.]; 14 (5,5)	n. a. [n. a.; n. a.]; 19 (7,6)	0,72 [0,36; 1,43]; 0,34	n. a. [n. a.; n. a.]; 12 (4,3)	n. a. [n. a.; n. a.]; 12 (4,3)	1,03 [0,46; 2,29]; 0,95
Parästhesie	n. a. [n. a.; n. a.]; 13 (5,1)	n. a. [n. a.; n. a.]; 11 (4,4)	1,19 [0,53; 2,65]; 0,67	n. a. [n. a.; n. a.]; 44 (15,8)	n. a. [n. a.; n. a.]; 47 (16,9)	0,89 [0,59; 1,35]; 0,60
Periphere sensorische Neuropathie	n. a. [n. a.; n. a.]; 57 (22,4)	n. a. [n. a.; n. a.]; 56 (22,5)	0,99 [0,69; 1,44]; 0,97	n. a. [7,1; n. a.]; 107 (38,4)	15,9 [5,8; n. a.]; 119 (42,8)	0,83 [0,64; 1,08]; 0,17

UE	Studie GLOW			Studie SPOTLIGHT		
	Zolbetuximab + CAPOX N = 254 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + CAPOX N = 249 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	HR [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert ²⁾ (ergänzend)	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 279 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + mFOLFOX6 N = 278 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	HR [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert ²⁾ (ergänzend)
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term						
Psychiatrische Erkrankungen	n. a. [n. a.; n. a.]; 35 (13,8)	n. a. [22,6; n. a.]; 27 (10,8)	1,26 [0,76; 2,09]; 0,38	n. a. [n. a.; n. a.]; 51 (18,3)	n. a. [n. a.; n. a.]; 44 (15,8)	1,16 [0,77; 1,74]; 0,48
Angst	-	-	-	n. a. [n. a.; n. a.]; 14 (5,0)	n. a. [n. a.; n. a.]; 8 (2,9)	1,73 [0,72; 4,14]; 0,21
Depression	-	-	-	n. a. [n. a.; n. a.]; 10 (3,6)	n. a. [n. a.; n. a.]; 9 (3,2)	1,04 [0,42; 2,58]; 0,93
Schlaflosigkeit	n. a. [n. a.; n. a.]; 28 (11,0)	n. a. [22,6; n. a.]; 18 (7,2)	1,46 [0,80; 2,64]; 0,22	n. a. [n. a.; n. a.]; 31 (11,1)	n. a. [n. a.; n. a.]; 25 (9,0)	1,20 [0,71; 2,03]; 0,50
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	n. a. [n. a.; n. a.]; 23 (9,1)	n. a. [24,0; n. a.]; 21 (8,4)	1,03 [0,57; 1,87]; 0,92	n. a. [n. a.; n. a.]; 41 (14,7)	n. a. [n. a.; n. a.]; 35 (12,6)	1,09 [0,69; 1,71]; 0,72
Dysurie	-	-	-	n. a. [n. a.; n. a.]; 5 (1,8)	n. a. [n. a.; n. a.]; 12 (4,3)	0,36 [0,13; 1,03]; 0,048
Hämaturie	-	-	-	n. a. [n. a.; n. a.]; 10 (3,6)	n. a. [n. a.; n. a.]; 9 (3,2)	1,08 [0,43; 2,67]; 0,87
Proteinurie	-	-	-	n. a. [n. a.; n. a.]; 11 (3,9)	n. a. [n. a.; n. a.]; 6 (2,2)	1,92 [0,71; 5,20]; 0,19
Erkrankungen d. Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	-	-	-	n. a. [n. a.; n. a.]; 6 (2,2)	n. a. [n. a.; n. a.]; 13 (4,7)	0,45 [0,17; 1,19]; 0,10
Erkrankungen der Atemwege, d. Brustraums u. Mediastinums	n. a. [23,6; n. a.]; 57 (22,4)	25,5 [16,8; 28,4]; 63 (25,3)	0,85 [0,59; 1,22]; 0,36	18,3 [12,6; n. a.]; 110 (39,4)	15,3 [7,4; n. a.]; 114 (41,0)	0,96 [0,74; 1,25]; 0,77
Husten	n. a. [n. a.; n. a.]; 12 (4,7)	n. a. [25,5; n. a.]; 15 (6,0)	0,79 [0,37; 1,70]; 0,54	n. a. [n. a.; n. a.]; 30 (10,8)	n. a. [n. a.; n. a.]; 30 (10,8)	0,98 [0,59; 1,63]; 0,94

UE	Studie GLOW			Studie SPOTLIGHT		
	Zolbetuximab + CAPOX N = 254 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + CAPOX N = 249 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	HR [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert ²⁾ (ergänzend)	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 279 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + mFOLFOX6 N = 278 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	HR [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert ²⁾ (ergänzend)
Dyspnoe	n. a. [n. a.; n. a.]; 15 (5,9)	n. a. [n. a.; n. a.]; 13 (5,2)	1,14 [0,53; 2,42]; 0,74	n. a. [n. a.; n. a.]; 21 (7,5)	n. a. [n. a.; n. a.]; 33 (11,9)	0,66 [0,38; 1,14]; 0,13
Epistaxis	-	-	-	n. a. [n. a.; n. a.]; 14 (5,0)	n. a. [n. a.; n. a.]; 26 (9,4)	0,53 [0,28; 1,02]; 0,053
Schluckauf	n. a. [n. a.; n. a.]; 11 (4,3)	n. a. [n. a.; n. a.]; 7 (2,8)	1,49 [0,58; 3,85]; 0,41	n. a. [n. a.; n. a.]; 17 (6,1)	n. a. [n. a.; n. a.]; 12 (4,3)	1,42 [0,68; 2,98]; 0,35
Schmerzen im Oropharynx	-	-	-	n. a. [n. a.; n. a.]; 3 (1,1)	n. a. [n. a.; n. a.]; 14 (5,0)	0,21 [0,06; 0,74]; 0,007
Husten mit Auswurf	-	-	-	n. a. [n. a.; n. a.]; 13 (4,7)	n. a. [n. a.; n. a.]; 8 (2,9)	1,52 [0,63; 3,68]; 0,35
Lungenembolie	n. a. [n. a.; n. a.]; 6 (2,4)	28,4 [28,4; n. a.]; 11 (4,4)	0,50 [0,18; 1,37]; 0,17	n. a. [n. a.; n. a.]; 17 (6,1)	n. a. [n. a.; n. a.]; 12 (4,3)	1,46 [0,70; 3,06]; 0,32
Rhinorrhoe	-	-	-	n. a. [n. a.; n. a.]; 10 (3,6)	n. a. [n. a.; n. a.]; 6 (2,2)	1,64 [0,60; 4,54]; 0,33
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	17,1 [10,3; 25,5]; 86 (33,9)	19,9 [13,5; n. a.]; 74 (29,7)	1,05 [0,76; 1,44]; 0,79	10,4 [7,8; 14,3]; 128 (45,9)	12,2 [7,6; 23,2]; 118 (42,4)	1,04 [0,81; 1,34]; 0,78
Alopezie	-	-	-	n. a. [n. a.; n. a.]; 21 (7,5)	n. a. [n. a.; n. a.]; 21 (7,6)	0,99 [0,54; 1,81]; 0,96
Trockene Haut	-	-	-	n. a. [n. a.; n. a.]; 22 (7,9)	n. a. [n. a.; n. a.]; 13 (4,7)	1,69 [0,85; 3,37]; 0,13
Erythem	-	-	-	n. a. [n. a.; n. a.]; 7 (2,5)	n. a. [n. a.; n. a.]; 10 (3,6)	0,71 [0,27; 1,86]; 0,48

UE	Studie GLOW			Studie SPOTLIGHT		
	Zolbetuximab + CAPOX N = 254 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + CAPOX N = 249 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	HR [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert ²⁾ (ergänzend)	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 279 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + mFOLFOX6 N = 278 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	HR [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert ²⁾ (ergänzend)
Palmar-plantares Erythrodyssästhesie-Syndrom	n. a. [25,5; n. a.]; 43 (16,9)	n. a. [n. a.; n. a.]; 49 (19,7)	0,82 [0,54; 1,25]; 0,36	n. a. [n. a.; n. a.]; 25 (9,0)	n. a. [n. a.; n. a.]; 22 (7,9)	1,17 [0,66; 2,08]; 0,60
Pruritus	n. a. [n. a.; n. a.]; 10 (3,9)	n. a. [n. a.; n. a.]; 8 (3,2)	1,01 [0,38; 2,69]; 0,99	n. a. [n. a.; n. a.]; 24 (8,6)	n. a. [n. a.; n. a.]; 26 (9,4)	0,73 [0,41; 1,30]; 0,29
Ausschlag	-	-	-	n. a. [n. a.; n. a.]; 18 (6,5)	n. a. [n. a.; n. a.]; 23 (8,3)	0,71 [0,38; 1,32]; 0,27
Ausschlag makulo-papulös	-	-	-	n. a. [n. a.; n. a.]; 8 (2,9)	n. a. [n. a.; n. a.]; 15 (5,4)	0,46 [0,19; 1,12]; 0,08
Urtikaria	-	-	-	n. a. [n. a.; n. a.]; 4 (1,4)	n. a. [n. a.; n. a.]; 10 (3,6)	0,35 [0,11; 1,11]; 0,06
Gefäßerkrankungen	n. a. [n. a.; n. a.]; 53 (20,9)	27,9 [20,8; n. a.]; 30 (12,0)	1,89 [1,20; 2,97]; 0,006	n. a. [31,5; n. a.]; 82 (29,4)	n. a. [n. a.; n. a.]; 68 (24,5)	1,27 [0,92; 1,75]; 0,16
Tiefe Venenthrombose	-	-	-	n. a. [n. a.; n. a.]; 14 (5,0)	n. a. [n. a.; n. a.]; 12 (4,3)	1,20 [0,55; 2,60]; 0,65
Hypertonie	n. a. [n. a.; n. a.]; 15 (5,9)	n. a. [27,9; n. a.]; 7 (2,8)	2,07 [0,84; 5,09]; 0,11	n. a. [n. a.; n. a.]; 33 (11,8)	n. a. [n. a.; n. a.]; 22 (7,9)	1,56 [0,91; 2,67]; 0,11
Hypotonie	n. a. [n. a.; n. a.]; 15 (5,9)	n. a. [n. a.; n. a.]; 8 (3,2)	2,13 [0,87; 5,22]; 0,09	n. a. [n. a.; n. a.]; 14 (5,0)	n. a. [n. a.; n. a.]; 15 (5,4)	0,90 [0,43; 1,87]; 0,77

¹⁾ HR und 95%-KI basierend auf stratifiziertem Cox-Regressionsmodell („Region“ (Asien; nicht-Asien), „Anzahl der Organe mit Metastasen“ (0–2; ≥ 3), „Vorherige Gastrektomie“ (ja; nein)).

²⁾ p-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test.

³⁾ Definiert als UE von besonderem Interesse.

Abkürzungen: CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mFOLFOX6: modifiziertes FOLFOX-6-Schema (Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure); n. a.: nicht anwendbar; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwere unerwünschte Ereignisse

Tabelle 16: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit Inzidenz $\geq 5\%$ oder ≥ 10 Personen in mind. einem Studienarm, nach MedDRA-Systemorganklassen und Preferred Terms; Studien GLOW (Datenschnitt: 12.01.2024) und SPOTLIGHT (Datenschnitt: 08.09.2023), Sicherheitspopulation

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	Studie GLOW			Studie SPOTLIGHT		
	Zolbetuximab + CAPOX N = 254 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate</i> <i>[95%-KI] (ergänzend);</i> <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + CAPOX N = 249 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate</i> <i>[95%-KI] (ergänzend);</i> <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	HR [95%-KI] ¹ ; p-Wert ² (ergänzend)	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 279 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate</i> <i>[95%-KI] (ergänzend);</i> <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + mFOLFOX6 N = 278 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate</i> <i>[95%-KI] (ergänzend);</i> <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	HR [95%-KI] ¹ ; p-Wert ² (ergänzend)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	n. a. [n. a.; n. a.]; 51 (20,1)	n. a. [n. a.; n. a.]; 44 (17,7)	1,07 [0,71; 1,61]; 0,73	n. a. [21,4; n. a.]; 100 (35,8)	n. a. [n. a.; n. a.]; 90 (32,4)	1,17 [0,88; 1,55]; 0,29
Anämie ³⁾	n. a. [n. a.; n. a.]; 29 (11,4)	n. a. [n. a.; n. a.]; 28 (11,2)	0,92 [0,54; 1,56]; 0,76	n. a. [n. a.; n. a.]; 24 (8,6)	n. a. [n. a.; n. a.]; 26 (9,4)	0,91 [0,52; 1,59]; 0,74
Neutropenie ³⁾	n. a. [n. a.; n. a.]; 18 (7,1)	n. a. [n. a.; n. a.]; 7 (2,8)	2,55 [1,06; 6,12]; 0,03	n. a. [n. a.; n. a.]; 79 (28,3)	n. a. [n. a.; n. a.]; 65 (23,4)	1,29 [0,93; 1,79]; 0,13
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	n. a. [n. a.; n. a.]; 75 (29,5)	n. a. [16,9; n. a.]; 62 (24,9)	1,27 [0,91; 1,78]; 0,18	n. a. [20,0; n. a.]; 102 (36,6)	n. a. [n. a.; n. a.]; 56 (20,1)	2,07 [1,49; 2,87]; < 0,0001
Abdominalschmerz ³⁾	-	-	-	n. a. [n. a.; n. a.]; 14 (5,0)	n. a. [n. a.; n. a.]; 7 (2,5)	2,19 [0,88; 5,45]; 0,08
Diarrhö	n. a. [n. a.; n. a.]; 15 (5,9)	n. a. [n. a.; n. a.]; 18 (7,2)	0,81 [0,41; 1,62]; 0,55	n. a. [n. a.; n. a.]; 12 (4,3)	n. a. [n. a.; n. a.]; 10 (3,6)	1,17 [0,51; 2,72]; 0,71
Übelkeit ³⁾	n. a. [n. a.; n. a.]; 22 (8,7)	n. a. [n. a.; n. a.]; 6 (2,4)	3,78 [1,53; 9,32]; 0,002	n. a. [n. a.; n. a.]; 45 (16,1)	n. a. [n. a.; n. a.]; 19 (6,8)	2,51 [1,47; 4,30]; 0,0005
Erbrechen ³⁾	n. a. [n. a.; n. a.]; 31 (12,2)	n. a. [n. a.; n. a.]; 9 (3,6)	3,61 [1,72; 7,59]; 0,0003	n. a. [n. a.; n. a.]; 45 (16,1)	n. a. [n. a.; n. a.]; 17 (6,1)	2,85 [1,63; 4,99]; 0,0001

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) <i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	Studie GLOW			Studie SPOTLIGHT		
	Zolbetuximab + CAPOX N = 254 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + CAPOX N = 249 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	HR [95%-KI] ¹ ; p-Wert ² (ergänzend)	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 279 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + mFOLFOX6 N = 278 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	HR [95%-KI] ¹ ; p-Wert ² (ergänzend)
Allg. Erkrankungen u. Beschwerden am Verabreichungsort	n. a. [n. a.; n. a.]; 25 (9,8)	n. a. [n. a.; n. a.]; 19 (7,6)	1,29 [0,71; 2,35]; 0,40	n. a. [31,3; n. a.]; 48 (17,2)	n. a. [n. a.; n. a.]; 33 (11,9)	1,37 [0,87; 2,14]; 0,17
Asthenie	-	-	-	n. a. [n. a.; n. a.]; 21 (7,5)	n. a. [n. a.; n. a.]; 7 (2,5)	2,60 [1,09; 6,19]; 0,03
Ermüdung	-	-	-	n. a. [n. a.; n. a.]; 18 (6,5)	n. a. [n. a.; n. a.]; 15 (5,4)	1,14 [0,57; 2,28]; 0,70
Leber- und Gallenerkrankungen	-	-	-	n. a. [n. a.; n. a.]; 9 (3,2)	n. a. [n. a.; n. a.]; 10 (3,6)	0,86 [0,35; 2,13]; 0,74
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	n. a. [n. a.; n. a.]; 27 (10,6)	n. a. [n. a.; n. a.]; 32 (12,9)	0,72 [0,42; 1,23]; 0,23	n. a. [n. a.; n. a.]; 29 (10,4)	n. a. [n. a.; n. a.]; 26 (9,4)	1,05 [0,62; 1,79]; 0,86
Verletzung, Vergiftung u. durch Eingriffe bedingte Komplikationen	-	-	-	n. a. [n. a.; n. a.]; 14 (5,0)	n. a. [n. a.; n. a.]; 8 (2,9)	1,66 [0,69; 3,99]; 0,25
Untersuchungen	n. a. [26,1; n. a.]; 57 (22,4)	n. a. [n. a.; n. a.]; 55 (22,1)	1,00 [0,69; 1,46]; 0,99	n. a. [n. a.; n. a.]; 94 (33,7)	n. a. [23,3; n. a.]; 87 (31,3)	1,09 [0,81; 1,46]; 0,56
Alanin-Aminotransferase erhöht	-	-	-	n. a. [n. a.; n. a.]; 2 (0,7)	n. a. [n. a.; n. a.]; 10 (3,6)	0,19 [0,04; 0,85]; 0,02
Neutrophilenzahl erniedrigt	n. a. [n. a.; n. a.]; 26 (10,2)	n. a. [n. a.; n. a.]; 24 (9,6)	1,07 [0,61; 1,87]; 0,82	n. a. [n. a.; n. a.]; 69 (24,7)	n. a. [n. a.; n. a.]; 69 (24,8)	1,00 [0,72; 1,40]; 0,99
Leukozytenzahl erniedrigt	n. a. [n. a.; n. a.]; 5 (2,0)	n. a. [n. a.; n. a.]; 10 (4,0)	0,52 [0,18; 1,52]; 0,22	n. a. [n. a.; n. a.]; 8 (2,9)	n. a. [n. a.; n. a.]; 16 (5,8)	0,49 [0,21; 1,15]; 0,09
Thrombozytenzahl vermindert	n. a. [n. a.; n. a.]; 19 (7,5)	n. a. [n. a.; n. a.]; 21 (8,4)	0,90 [0,48; 1,68]; 0,74	-	-	-

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) <i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	Studie GLOW			Studie SPOTLIGHT		
	Zolbetuximab + CAPOX N = 254 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + CAPOX N = 249 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	HR [95%-KI] ¹ ; p-Wert ² (ergänzend)	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 279 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + mFOLFOX6 N = 278 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	HR [95%-KI] ¹ ; p-Wert ² (ergänzend)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	n. a. [n. a.; n. a.]; 41 (16,1)	n. a. [n. a.; n. a.]; 33 (13,3)	1,29 [0,81; 2,04]; 0,29	n. a. [n. a.; n. a.]; 66 (23,7)	n. a. [n. a.; n. a.]; 35 (12,6)	1,90 [1,26; 2,87]; 0,002
Appetit vermindert	n. a. [n. a.; n. a.]; 17 (6,7)	n. a. [n. a.; n. a.]; 4 (1,6)	4,61 [1,55; 13,71]; 0,003	n. a. [n. a.; n. a.]; 17 (6,1)	n. a. [n. a.; n. a.]; 9 (3,2)	1,84 [0,82; 4,15]; 0,13
Hypalbuminämie	-	-	-	n. a. [n. a.; n. a.]; 12 (4,3)	n. a. [n. a.; n. a.]; 2 (0,7)	6,44 [1,44; 28,80]; 0,005
Hypokaliämie	n. a. [n. a.; n. a.]; 14 (5,5)	n. a. [n. a.; n. a.]; 17 (6,8)	0,78 [0,38; 1,59]; 0,49	n. a. [n. a.; n. a.]; 16 (5,7)	n. a. [n. a.; n. a.]; 10 (3,6)	1,59 [0,72; 3,50]; 0,25
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	n. a. [n. a.; n. a.]; 11 (4,3)	n. a. [n. a.; n. a.]; 16 (6,4)	0,67 [0,30; 1,49]; 0,32	n. a. [n. a.; n. a.]; 15 (5,4)	n. a. [n. a.; n. a.]; 18 (6,5)	0,83 [0,42; 1,66]; 0,60
Progression einer bösartigen Neubildung	n. a. [n. a.; n. a.]; 10 (3,9)	n. a. [n. a.; n. a.]; 13 (5,2)	0,73 [0,31; 1,74]; 0,47	n. a. [n. a.; n. a.]; 10 (3,6)	n. a. [n. a.; n. a.]; 12 (4,3)	0,88 [0,38; 2,03]; 0,76
Erkrankungen des Nervensystems	n. a. [n. a.; n. a.]; 11 (4,3)	n. a. [n. a.; n. a.]; 14 (5,6)	0,79 [0,36; 1,73]; 0,55	n. a. [n. a.; n. a.]; 37 (13,3)	n. a. [n. a.; n. a.]; 33 (11,9)	1,13 [0,71; 1,82]; 0,60
Periphere sensorische Neuropathie	-	-	-	n. a. [n. a.; n. a.]; 12 (4,3)	n. a. [n. a.; n. a.]; 15 (5,4)	0,80 [0,37; 1,72]; 0,56
Erkrankungen der Atemwege, d. Brustraums u. Mediastinums	n. a. [n. a.; n. a.]; 11 (4,3)	n. a. [28,4; n. a.]; 22 (8,8)	0,49 [0,24; 1,02]; 0,053	n. a. [n. a.; n. a.]; 18 (6,5)	n. a. [n. a.; n. a.]; 16 (5,8)	1,16 [0,59; 2,27]; 0,68
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	n. a. [n. a.; n. a.]; 9 (3,5)	n. a. [n. a.; n. a.]; 10 (4,0)	0,84 [0,34; 2,10]; 0,71	-	-	-

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) <i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	Studie GLOW			Studie SPOTLIGHT		
	Zolbetuximab + CAPOX N = 254 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + CAPOX N = 249 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	HR [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert ²⁾ (ergänzend)	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 279 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + mFOLFOX6 N = 278 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	HR [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert ²⁾ (ergänzend)
Gefäßerkrankungen	n. a. [n. a.; n. a.]; 12 (4,7)	n. a. [27,9; n. a.]; 5 (2,0)	2,29 [0,80; 6,53]; 0,11	n. a. [n. a.; n. a.]; 24 (8,6)	n. a. [n. a.; n. a.]; 13 (4,7)	1,89 [0,96; 3,72]; 0,06
Hypertonie	-	-	-	n. a. [n. a.; n. a.]; 15 (5,4)	n. a. [n. a.; n. a.]; 10 (3,6)	1,56 [0,70; 3,48]; 0,27

¹⁾ HR und 95%-KI basierend auf stratifiziertem Cox-Regressionsmodell („Region“ (Asien; nicht-Asien), „Anzahl der Organe mit Metastasen“ (0–2; ≥ 3), „Vorherige Gastrektomie“ (ja; nein)).

²⁾ p-Wert basierend auf stratifizierten Log-Rank-Test.

³⁾ Definiert als UE von besonderem Interesse.

Abkürzungen: CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mFOLFOX6: modifiziertes FOLFOX-6-Schema (Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure); n. a.: nicht anwendbar; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 17: SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ oder ≥ 10 Personen in mind. einem Studienarm nach MedDRA-Systemorganklassen und Preferred Term; Studien GLOW (Datenschnitt: 12.01.2024) und SPOTLIGHT (Datenschnitt: 08.09.2023), Sicherheitspopulation

SUE <i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	Studie GLOW			Studie SPOTLIGHT		
	Zolbetuximab + CAPOX N = 254 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + CAPOX N = 249 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	HR [95%-KI] ¹ ; p-Wert ² (ergänzend)	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 279 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + mFOLFOX6 N = 278 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	HR [95%-KI] ¹ ; p-Wert ² (ergänzend)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	n. a. [n. a.; n. a.]; 12 (4,7)	n. a. [n. a.; n. a.]; 15 (6,0)	0,78 [0,36; 1,67]; 0,52	n. a. [n. a.; n. a.]; 17 (6,1)	n. a. [n. a.; n. a.]; 9 (3,2)	1,93 [0,86; 4,34]; 0,11
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	n. a. [n. a.; n. a.]; 57 (22,4)	n. a. [19,4; n. a.]; 53 (21,3)	1,07 [0,74; 1,57]; 0,71	n. a. [n. a.; n. a.]; 55 (19,7)	n. a. [n. a.; n. a.]; 44 (15,8)	1,28 [0,86; 1,91]; 0,23
Diarrhö	[n. a.; n. a.]; 7 (2,8)	[n. a.; n. a.]; 10 (4,0)	0,68 [0,26; 1,80]; 0,44	-	-	-
Übelkeit ³⁾	[n. a.; n. a.]; 11 (4,3)	[n. a.; n. a.]; 6 (2,4)	1,83 [0,68; 4,96]; 0,23	n. a. [n. a.; n. a.]; 19 (6,8)	n. a. [n. a.; n. a.]; 12 (4,3)	1,62 [0,78; 3,34]; 0,19
Erbrechen ³⁾	n. a. [n. a.; n. a.]; 15 (5,9)	n. a. [n. a.; n. a.]; 11 (4,4)	1,36 [0,62; 2,96]; 0,44	n. a. [n. a.; n. a.]; 24 (8,6)	n. a. [n. a.; n. a.]; 14 (5,0)	1,83 [0,95; 3,54]; 0,07
Allg. Erkrankungen u. Beschwer- den am Verabreichungsort	n. a. [n. a.; n. a.]; 18 (7,1)	n. a. [n. a.; n. a.]; 14 (5,6)	1,33 [0,65; 2,72]; 0,43	n. a. [45,8; n. a.]; 25 (9,0)	n. a. [n. a.; n. a.]; 23 (8,3)	1,10 [0,62; 1,94]; 0,75
Leber- und Gallenerkrankungen	-	-	-	n. a. [n. a.; n. a.]; 8 (2,9)	n. a. [n. a.; n. a.]; 15 (5,4)	0,47 [0,20; 1,12]; 0,08
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	n. a. [n. a.; n. a.]; 26 (10,2)	n. a. [n. a.; n. a.]; 23 (9,2)	1,11 [0,62; 1,97]; 0,73	n. a. [n. a.; n. a.]; 33 (11,8)	n. a. [n. a.; n. a.]; 25 (9,0)	1,22 [0,72; 2,07]; 0,45
Verletzung, Vergiftung u. durch Eingriffe bedingte Komplikationen	-	-	-	n. a. [n. a.; n. a.]; 12 (4,3)	n. a. [n. a.; n. a.]; 5 (1,8)	2,09 [0,73; 5,98]; 0,16

SUE <i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	Studie GLOW			Studie SPOTLIGHT		
	Zolbetuximab + CAPOX N = 254 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + CAPOX N = 249 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	HR [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert ²⁾ (ergänzend)	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 279 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + mFOLFOX6 N = 278 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	HR [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert ²⁾ (ergänzend)
Untersuchungen	n. a. [n. a.; n. a.]; 13 (5,1)	n. a. [n. a.; n. a.]; 10 (4,0)	1,27 [0,55; 2,90]; 0,57	n. a. [n. a.; n. a.]; 6 (2,2)	n. a. [n. a.; n. a.]; 10 (3,6)	0,60 [0,22; 1,66]; 0,32
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	n. a. [n. a.; n. a.]; 18 (7,1)	n. a. [n. a.; n. a.]; 15 (6,0)	1,26 [0,63; 2,52]; 0,51	n. a. [n. a.; n. a.]; 15 (5,4)	n. a. [n. a.; n. a.]; 9 (3,2)	1,65 [0,72; 3,78]; 0,23
Appetit vermindert	n. a. [n. a.; n. a.]; 10 (3,9)	n. a. [n. a.; n. a.]; 3 (1,2)	3,51 [0,96; 12,79]; 0,04	-	-	-
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	n. a. [n. a.; n. a.]; 11 (4,3)	n. a. [n. a.; n. a.]; 17 (6,8)	0,58 [0,26; 1,30]; 0,18	n. a. [n. a.; n. a.]; 16 (5,7)	n. a. [n. a.; n. a.]; 17 (6,1)	0,95 [0,48; 1,88]; 0,87
Progression einer bösartigen Neubildung	n. a. [n. a.; n. a.]; 10 (3,9)	n. a. [n. a.; n. a.]; 13 (5,2)	0,73 [0,31; 1,74]; 0,47	n. a. [n. a.; n. a.]; 10 (3,6)	n. a. [n. a.; n. a.]; 12 (4,3)	0,88 [0,38; 2,03]; 0,76
Erkrankungen des Nervensystems	-	-	-	n. a. [n. a.; n. a.]; 10 (3,6)	n. a. [n. a.; n. a.]; 13 (4,7)	0,75 [0,33; 1,71]; 0,49
Erkrankungen der Atemwege, d. Brustraums u. Mediastinums	n. a. [n. a.; n. a.]; 10 (3,9)	n. a. [28,4; n. a.]; 23 (9,2)	0,43 [0,20; 0,92]; 0,02	n. a. [n. a.; n. a.]; 15 (5,4)	n. a. [n. a.; n. a.]; 15 (5,4)	1,06 [0,52; 2,17]; 0,87
Gefäßerkrankungen	-	-	-	n. a. [n. a.; n. a.]; 10 (3,6)	n. a. [n. a.; n. a.]; 5 (1,8)	2,09 [0,71; 6,15]; 0,17

¹⁾ HR und 95%-KI basierend auf stratifiziertem Cox-Regressionsmodell („Region“ (Asien; nicht-Asien), „Anzahl der Organe mit Metastasen“ (0–2; ≥ 3), „Vorherige Gastrektomie“ (ja; nein)).

²⁾ p-Wert basierend auf stratifizierten Log-Rank-Test.

³⁾ Definiert als UE von besonderem Interesse

Abkürzungen: CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mFOLFOX6: modifiziertes FOLFOX-6-Schema (Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure); n. a.: nicht anwendbar; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 18: UE von besonderem Interesse; Studien GLOW (Datenschnitt: 12.01.2024) und SPOTLIGHT (Datenschnitt: 08.09.2023), Sicherheitspopulation

UE von besonderem Interesse <i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	Studie GLOW			Studie SPOTLIGHT		
	Zolbetuximab + CAPOX N = 254 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + CAPOX N = 249 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	HR [95%-KI] ¹ ; p-Wert ² (ergänzend)	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 279 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + mFOLFOX6 N = 278 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	HR [95%-KI] ¹ ; p-Wert ² (ergänzend)
Übelkeit						
UE (unabhängig v. Schweregrad)	0,1 [0,1; 0,4]; 175 (68,9)	5,5 [2,0; n. a.]; 125 (50,2)	1,96 [1,55; 2,48]; < 0,0001	0,0 [0,0; 0,1]; 230 (82,4)	2,0 [0,9; 3,0]; 171 (61,5)	2,15 [1,76; 2,63]; < 0,0001
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	n. a. [n. a.; n. a.]; 22 (8,7)	n. a. [n. a.; n. a.]; 6 (2,4)	3,78 [1,53; 9,32]; 0,002	n. a. [n. a.; n. a.]; 45 (16,1)	n. a. [n. a.; n. a.]; 19 (6,8)	2,51 [1,47; 4,30]; 0,0005
SUE	n. a. [n. a.; n. a.]; 11 (4,3)	n. a. [n. a.; n. a.]; 6 (2,4)	1,83 [0,68; 4,96]; 0,23	n. a. [n. a.; n. a.]; 19 (6,8)	n. a. [n. a.; n. a.]; 12 (4,3)	1,62 [0,78; 3,34]; 0,19
Erbrechen						
UE (unabhängig v. Schweregrad)	0,1 [0,0; 0,7]; 169 (66,5)	n. a. [17,3; n. a.]; 79 (31,7)	3,35 [2,55; 4,38]; < 0,0001	0,7 [0,3; 1,4]; 188 (67,4)	n. a. [16,0; n. a.]; 103 (37,1)	2,83 [2,22; 3,62]; < 0,0001
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	n. a. [n. a.; n. a.]; 31 (12,2)	n. a. [n. a.; n. a.]; 9 (3,6)	3,61 [1,72; 7,59]; 0,0003	n. a. [n. a.; n. a.]; 45 (16,1)	n. a. [n. a.; n. a.]; 17 (6,1)	2,85 [1,63; 4,99]; 0,0001
SUE	n. a. [n. a.; n. a.]; 15 (5,9)	n. a. [n. a.; n. a.]; 11 (4,4)	1,36 [0,62; 2,96]; 0,44	n. a. [n. a.; n. a.]; 24 (8,6)	n. a. [n. a.; n. a.]; 15 (5,4)	1,71 [0,90; 3,27]; 0,10

UE von besonderem Interesse <i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	Studie GLOW			Studie SPOTLIGHT		
	Zolbetuximab + CAPOX N = 254 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + CAPOX N = 249 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	HR [95%-KI] ¹ ; p-Wert ² (ergänzend)	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 279 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + mFOLFOX6 N = 278 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	HR [95%-KI] ¹ ; p-Wert ² (ergänzend)
Abdominalschmerz						
UE (unabhängig v. Schweregrad)	n. a. [n. a.; n. a.]; 61 (24,0)	22,9 [14,9; n. a.]; 65 (26,1)	0,92 [0,65; 1,31]; 0,64	n. a. [22,4; n. a.]; 99 (35,5)	14,0 [10,7; 18,5]; 111 (39,9)	0,95 [0,72; 1,25]; 0,67
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	n. a. [n. a.; n. a.]; 1 (0,4)	n. a. [n. a.; n. a.]; 5 (2,0)	0,16 [0,02; 1,40]; 0,06	n. a. [n. a.; n. a.]; 18 (6,5)	n. a. [n. a.; n. a.]; 7 (2,5)	2,82 [1,17; 6,75]; 0,02
SUE	n. a. [n. a.; n. a.]; 3 (1,2)	n. a. [22,9; n. a.]; 7 (2,8)	0,34 [0,09; 1,35]; 0,11	n. a. [n. a.; n. a.]; 5 (1,8)	n. a. [n. a.; n. a.]; 10 (3,6)	0,51 [0,17; 1,49]; 0,21
Überempfindlichkeitsreaktionen						
UE (unabhängig v. Schweregrad)	n. a. [n. a.; n. a.]; 39 (15,4)	n. a. [n. a.; n. a.]; 27 (10,8)	1,42 [0,87; 2,33]; 0,16	n. a. [n. a.; n. a.]; 61 (21,9)	36,3 [36,3; n. a.]; 72 (25,9)	0,76 [0,54; 1,07]; 0,11
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	n. a. [n. a.; n. a.]; 7 (2,8)	n. a. [n. a.; n. a.]; 4 (1,6)	1,58 [0,46; 5,47]; 0,47	n. a. [n. a.; n. a.]; 6 (2,2)	n. a. [n. a.; n. a.]; 3 (1,1)	2,00 [0,50; 8,00]; 0,32
SUE	n. a. [n. a.; n. a.]; 7 (2,8)	n. a. [n. a.; n. a.]; 3 (1,2)	2,39 [0,62; 9,27]; 0,19	n. a. [n. a.; n. a.]; 4 (1,4)	n. a. [n. a.; n. a.]; 1 (0,4)	3,99 [0,45; 35,75]; 0,18
Infusionsbedingte Reaktionen						
UE (unabhängig v. Schweregrad)	n. a. [n. a.; n. a.]; 91 (35,8)	n. a. [n. a.; n. a.]; 25 (10,0)	4,54 [2,91; 7,09]; < 0,0001	n. a. [5,3; n. a.]; 125 (44,8)	n. a. [n. a.; n. a.]; 33 (11,9)	5,04 [3,43; 7,41]; < 0,0001
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	n. a. [n. a.; n. a.]; 17 (6,7)	n. a. [n. a.; n. a.]; 1 (0,4)	16,90 [2,25; 127,02]; 0,0002	n. a. [n. a.; n. a.]; 20 (7,2)	n. a. [n. a.; n. a.]; 2 (0,7)	10,67 [2,49; 45,68]; < 0,0001
SUE	n. a. [n. a.; n. a.]; 9 (3,5)	n. a. [n. a.; n. a.]; 0	n. a.	n. a. [n. a.; n. a.]; 8 (2,9)	n. a. [n. a.; n. a.]; 0	n. a. 0,0041

UE von besonderem Interesse <i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	Studie GLOW			Studie SPOTLIGHT		
	Zolbetuximab + CAPOX N = 254 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + CAPOX N = 249 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	HR [95%-KI] ¹ ; p-Wert ² (ergänzend)	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 279 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + mFOLFOX6 N = 278 <i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] (ergänzend); Personen mit Ereignis, n (%)</i>	HR [95%-KI] ¹ ; p-Wert ² (ergänzend)
Anämie						
UE (unabhängig v. Schweregrad)	13,4 [7,4; n. a.]; 93 (36,6)	18,1 [8,4; n. a.]; 93 (37,3)	0,97 [0,72; 1,29]; 0,81	26,2 [12,6; n. a.]; 108 (38,7)	27,4 [11,8; n. a.]; 107 (38,5)	0,97 [0,74; 1,27]; 0,84
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	n. a. [n. a.; n. a.]; 29 (11,4)	n. a. [n. a.; n. a.]; 28 (11,2)	0,92 [0,54; 1,56]; 0,76	n. a. [n. a.; n. a.]; 25 (9,0)	n. a. [n. a.; n. a.]; 26 (9,4)	0,95 [0,55; 1,65]; 0,86
SUE	n. a. [n. a.; n. a.]; 5 (2,0)	n. a. [n. a.; n. a.]; 6 (2,4)	0,82 [0,25; 2,70]; 0,75	n. a. [n. a.; n. a.]; 5 (1,8)	n. a. [n. a.; n. a.]; 4 (1,4)	1,28 [0,34; 4,77]; 0,71
Neutropenie						
UE (unabhängig v. Schweregrad)	5,1 [3,8; 5,9]; 119 (46,9)	9,8 [5,8; n. a.]; 95 (38,2)	1,31 [1,00; 1,72]; 0,052	2,0 [1,6; 2,2]; 187 (67,0)	2,3 [1,9; 3,0]; 179 (64,4)	1,11 [0,90; 1,36]; 0,32
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	n. a. [n. a.; n. a.]; 44 (17,3)	n. a. [n. a.; n. a.]; 35 (14,1)	1,28 [0,82; 2,01]; 0,27	3,9 [2,8; 8,5]; 147 (52,7)	5,9 [3,8; n. a.]; 131 (47,1)	1,19 [0,94; 1,50]; 0,15
SUE	n. a. [n. a.; n. a.]; 5 (2,0)	n. a. [n. a.; n. a.]; 7 (2,8)	0,71 [0,22; 2,24]; 0,56	n. a. [n. a.; n. a.]; 16 (5,7)	n. a. [n. a.; n. a.]; 8 (2,9)	2,05 [0,88; 4,79]; 0,09

¹) HR und 95%-KI basierend auf stratifiziertem Cox-Regressionsmodell („Region“ (Asien; nicht-Asien), „Anzahl der Organe mit Metastasen“ (0–2; ≥ 3), „Vorherige Gastrektomie“ (ja; nein)).

²) p-Wert basierend auf stratifizierten Log-Rank-Test.

Abkürzungen: CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mFOLFOX6: modifiziertes FOLFOX-6-Schema (Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure); n. a.: nicht anwendbar; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Zolbetuximab

Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf den Nutzen von Zolbetuximab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platinhaltiger Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), deren Tumore Claudin (CLDN)- 18.2-positiv sind. Die zugelassene Dosierung von Zolbetuximab beträgt 800 mg/m² Körperoberfläche im ersten Zyklus und 600 mg/m² Körperoberfläche in allen weiteren Zyklen (siehe Anhang). Die Behandlung soll bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgeführt werden.

Zur Nutzenbewertung von Zolbetuximab legte der pU Daten der Studien GLOW, SPOTLIGHT (ergänzend dargestellt) und FAST vor. Die Studie FAST wurde für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch nicht herangezogen, da unklar ist, ob die Population dem Anwendungsgebiet entspricht (siehe Kapitel 2.1). Die Studien GLOW und SPOTLIGHT werden berücksichtigt.

In den Studien GLOW und SPOTLIGHT wurde die Wirksamkeit von Zolbetuximab in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platinhaltigen Chemotherapie als Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ untersucht, deren Tumore CLDN-positiv sind. Die Studien unterscheiden sich in Bezug auf die angewendete Chemotherapie: In der Studie GLOW erhielten die Patientinnen und Patienten CAPOX (Capecitabin + Oxaliplatin) in Kombination mit Zolbetuximab bzw. CAPOX in Kombination mit Placebo und in der Studie SPOTLIGHT mFOLFOX6 (modifiziertes FOLFOX-6-Schema (Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure)) in Kombination mit Zolbetuximab bzw. mFOLFOX6 in Kombination mit Placebo.

Die Dosierung von Zolbetuximab entspricht in beiden Studien der empfohlenen Dosis gemäß Fachinformation. Die Hintergrundtherapien CAPOX und mFOLFOX6 sind beides Fluoropyrimidin- und Platinhaltige Chemotherapien, jedoch ist mFOLFOX6 in Deutschland nur für die Behandlung von Magenkarzinomen zugelassen.

Die laut Studienprotokoll vorgesehene Behandlungsdauer mit den verschiedenen Wirkstoffen (Zolbetuximab, CAPOX und mFOLFOX6) unterscheidet sich. Zolbetuximab sollte bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität verabreicht werden, hingegen sollte Oxaliplatin in beiden Studien nach 24 Wochen abgesetzt werden. Capecitabin bzw. 5-Fluorouracil und Folinsäure konnte nach Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals weiter verabreicht werden. In der Fachinformation gibt es jedoch keine Vorgabe, die Behandlungsdauer der Platinkomponente der Chemotherapie auf 24 Wochen zu begrenzen.

An der Studie GLOW haben 50 Einrichtungen in Europa, 15 in Nord- und 5 in Südamerika sowie 96 in Asien teilgenommen; ein deutsches Studienzentrum war nicht beteiligt. Insgesamt kamen 62,1 % der Patientinnen und Patienten aus Asien. Daher ist unklar, ob die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können.

An der Studie SPOTLIGHT haben u. a. 80 europäische Zentren teilgenommen, davon befanden sich 11 Zentren in Deutschland. Darüber hinaus haben 51 Zentren in Nordamerika teilgenommen, 35 in Südamerika, 5 in Australien und 44 in Asien. 31,3 % der Patientinnen und Patienten kamen aus Asien und 68,7 % aus anderen Regionen. Die Hintergrundchemotherapie, die für den Placebo-Arm die Vergleichstherapie darstellte, war mFOLFOX6. Diese ist in Deutschland nur für die Behandlung von Magenkarzinomen zugelassen. In der

SPOTLIGHT-Studie lagen jedoch bei 24,1 % der Patientinnen und Patienten Tumore des GEJ vor. Daher ist unklar, ob die Ergebnisse der SPOTLIGHT-Studie vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können.

4.2 Design und Methodik der Studie

Die Nutzenbewertung stützt sich auf die Studien GLOW und SPOTLIGHT. Beide Studien sind multizentrische, randomisiert-placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studien. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach „Region“ (Asien; Nicht-Asien), „Anzahl der Organe mit Metastasen“ (0–2; ≥ 3) und „Vorherige Gastrektomie“ (ja; nein). Untersucht wurde die Wirksamkeit von Zolbetuximab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platinhaltiger Chemotherapie (Studie GLOW: CAPOX; Studie SPOTLIGHT: mFOLOFX6) gegenüber Placebo in Kombination mit CAPOX bzw. mFOLFOX6. Die Behandlung mit Zolbetuximab sollte bis Tumorprogression, Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, inakzeptabler Toxizität, Rückzug der Einverständniserklärung, Entscheidung des ärztlichen Prüfpersonals, „Lost to Follow-up“ oder Studienende erfolgen. Primärer Endpunkt war in beiden Studien „Progressionsfreies Überleben“. Weitere Endpunkte waren „Gesamtüberleben“, „Tumoransprechen“, „EORTC QLQ-C30“, „EORTC QLQ-OG25“, „EQ-5D-5L“, „Schmerzintensität mittels NRS“ und „Unerwünschte Ereignisse“. Grundlage dieser Bewertung sind die Ergebnisse der finalen Datenschnitte vom 12.01.2024 (Studie GLOW) bzw. 08.09.2023 (Studie SPOTLIGHT).

Studie GLOW

Bei der Studie GLOW wurden 254 Personen in den Interventionsarm (Zolbetuximab + CAPOX) und 253 Personen in den Kontrollarm (Placebo + CAPOX) randomisiert. Alle Personen des Interventionsarms und 98,4 % des Kontrollarms haben mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten. Somit weicht die Sicherheitspopulation geringfügig von der ITT-Population ab. Von den randomisierten Personen haben 96,5 % der Interventionsgruppe und 99,2 % der Kontrollgruppe die Einnahme der Studienmedikation (Zolbetuximab/Placebo) abgebrochen. Die häufigsten Gründe waren Krankheitsprogression (46,1 bzw. 67,5 %), Rückzug der Einverständniserklärung (14,6 bzw. 8,8 %) und UE (13,8 bzw. 5,6 %); weitere Gründe sind Tabelle 9 zu entnehmen. Die mediane Behandlungsdauer lag für Zolbetuximab/Placebo bei 4,4 Monaten in der Interventionsgruppe und bei 4,9 Monaten in der Kontrollgruppe. Für Oxaliplatin lag die mediane Behandlungsdauer bei 4,0 bzw. 3,9 Monaten, für Capecitabin bei 4,6 bzw. 4,7 Monaten. Personen der Interventionsgruppe erhielten häufiger systemische Antihistaminika (33,9 vs. 22,1 %) und systemische Kortikosteroide (39,8 vs. 28,9 %), Personen der Kontrollgruppe häufiger Medikamente gegen Verstopfung (25,2 vs. 36,4 %). Eine nachfolgende Krebstherapie erhielten 46,5 % der Personen der Interventionsgruppe und 55,3 % der Personen der Kontrollgruppe.

Die Baseline-Charakteristika waren zwischen den Behandlungsarmen weitestgehend ausbalanciert. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 57,6 Jahre alt und 62,1 % waren männlich. 86,2 % der Interventionsgruppe und 82,6 % der Kontrollgruppe hatte ein Adenokarzinom des Magens, 13,8 bzw. 17,4 % ein Adenokarzinom des GEJ. 34,4 bzw. 39,5 % hatten einen diffusen Tumor, 14,2 bzw. 16,2 % einen intestinalen Tumor und 7,9 bzw. 8,3 % einen Mischtyp; bei 13,4 bzw. 10,7 % lag ein anderer Tumortyp vor und bei 30,3 bzw. 25,3 % war der Tumortyp unbekannt. Bei 25,6 % der Personen wurden bereits Metastasen in mindestens 3 Organen gefunden. Eine Gastrektomie wurde bei 29,6 % vor Studienbeginn durchgeführt. Bei 84,4 % lagen darüber hinaus noch weitere Erkrankungen (Komorbiditäten) vor.

Studie SPOTLIGHT

Bei der Studie SPOTLIGHT wurden 283 Personen in den Interventionsarm (Zolbetuximab + mFOLFOX6) und 282 Personen in den Kontrollarm (Placebo + mFOLFOX6) randomisiert. Jeweils 98,6 % der Personen des Interventions- und des Kontrollarms haben mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten. Somit weicht die Sicherheitspopulation in beiden Armen geringfügig von der ITT-Population ab. Von den randomisierten Personen haben 90,7 % der Interventionsgruppe und 93,9 % der Kontrollgruppe die Einnahme der Studienmedikation abgebrochen. Die häufigsten Gründe waren Krankheitsprogression (54,1 bzw. 71,6 %), UE (14,3 bzw. 5,0 %) und Rückzug der Einverständniserklärung (10,4 bzw. 6,1 %); weitere Gründe sind Tabelle 9 zu entnehmen. Die mediane Behandlungsdauer lag für Zolbetuximab/Placebo bei 7,0 Monaten und für Oxaliplatin bei 4,9 Monaten in beiden Armen. Für Folinsäure (Leucovorin) lag die mediane Behandlungsdauer in der Interventionsgruppe bei 6,2 Monaten und in der Kontrollgruppe bei 5,6 Monaten, für Levofolinsäure bei 6,0 bzw. 5,9 Monaten, für 5-FU (Bolus-Infusion) bei 5,3 bzw. 5,0 Monaten und für 5-FU (46- bis 48-Stunden-Infusion) bei 6,8 bzw. 6,0 Monaten. Es wird angenommen, dass die etwas kürzere Behandlungsdauer der Kontrollgruppe mit Folinsäure (Leucovorin) und 5-FU (46- bis 48-Stunden-Infusion) nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotential führt. Personen der Interventionsgruppe erhielten häufiger systemische Kortikosteroide (42,0 vs. 32,3 %), Medikamente für funktionelle gastrointestinale Störungen (72,4 vs. 58,5 %) und Psycholeptika (62,5 vs. 52,5 %).

Die Baseline-Charakteristika waren zwischen den Behandlungsarmen weitestgehend ausbalanciert. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 59,3 Jahre alt und 62,1 % waren männlich. 31,3 % kamen aus Asien und 68,7 % aus anderen Regionen. 77,4 % der Interventionsgruppe und 74,5 % der Kontrollgruppe hatte ein Adenokarzinom des Magens und 22,6 bzw. 25,5 % ein Adenokarzinom des GEJ. 29,1 bzw. 42,1 % hatten einen diffusen Tumor, 24,8 bzw. 23,7 % einen intestinalen Tumor und 11,0 bzw. 4,7 % einen Mischtyp; bei 17,7 bzw. 15,1 % lag ein anderer Tumortyp vor und bei 17,7 bzw. 15,6 % war der Tumortyp unbekannt. Bei 22,6 bzw. 22,3 % der Personen wurden bereits Metastasen in mindestens 3 Organen gefunden. Eine Gastrektomie wurde bei 29,7 bzw. 29,1 % der Personen vor Studienbeginn durchgeführt. Bei 91,5 bzw. 89,0 % lagen darüber hinaus noch weitere Erkrankungen (Komorbiditäten) vor.

Vergleich der Studien GLOW und SPOTLIGHT

Die Patientinnen und Patienten des Interventionsarms der Studie GLOW wurden 2,6 Monate kürzer mit Zolbetuximab behandelt als die der Studie SPOTLIGHT (4,4 vs. 7,0 Monate). Auch die verschiedenen Komponenten der Chemotherapie wurden in der Studie GLOW über einen kürzeren Zeitraum verabreicht als in der Studie SPOTLIGHT, allerdings ist die Differenz zwischen den Studien geringer.

Beim Vergleich der Baseline-Charakteristika fällt auf, dass in der Studie GLOW der Anteil an Patientinnen und Patienten, die aus Asien stammten (62,1 %), höher war als in der Studie SPOTLIGHT (31,3 %). In der Studie GLOW war der Tumor bei 84,4 % im Magen und bei 15,6 % im GEJ lokalisiert. In der Studie SPOTLIGHT waren Tumore im Magen etwas seltener (75,9 %) und im GEJ etwas häufiger (24,1 %). In der Studie GLOW wiesen 50,7 % einen CPS-Status von < 5 auf, in der Studie SPOTLIGHT war der Anteil mit 60,7 % etwas höher. Die weiteren Baseline-Charakteristika der Studien waren weitgehend ähnlich.

Die Unterschiede in den Ergebnissen der beiden Studien könnten sowohl auf die Unterschiede bei den Patientencharakteristika als auch auf die verschiedenen Chemotherapie-Regimes zurückzuführen sein.

Bewertung des Verzerrungspotentials und Aussagekraft der Studienergebnisse

Das Verzerrungspotential der Studien GLOW und SPOTLIGHT wird auf Studienebene als gering bewertet.

4.3 Mortalität

Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ liegt in beiden Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Zolbetuximab gegenüber Placebo vor.

In der Studie GLOW traten im Interventionsarm 180 Todesfälle (70,9 %) auf, die mediane Überlebenszeit lag bei 14,3 Monaten. Im Kontrollarm traten 207 Todesfälle (81,1 %) auf und die mediane Überlebenszeit lag bei 12,2 Monaten (HR: 0,76 (95%-KI: [0,62; 0,94]); $p = 0,009$). Bei der Interpretation der Daten ist jedoch der hohe Anteil an Zensierungen vor dem Datenschnitt zu beachten. Im Interventionsarm wurden 65 Personen (25,6 %) vor dem Datenschnitt zensiert, im Kontrollarm waren es 44 Personen (17,4 %). Aus den Kaplan-Meier-Kurven ist nicht ersichtlich, wie viele Personen zu einem bestimmten Zeitpunkt zensiert wurden bzw. ein Ereignis hatten. Darüber hinaus liegen keine Angaben zu den Zensierungsründen der Personen vor, die vor dem Datenschnitt zensiert wurden. Der Anteil an Personen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert wurden, unterschied sich zwischen den Studienarmen nur geringfügig (3,5 % im Interventionsarm, 0,8 % im Kontrollarm). Aufgrund des hohen Anteils an Personen, die vor dem Datenschnitt zensiert wurden, und den oben beschriebenen Unsicherheiten besteht ein hohes Verzerrungspotential.

In der Studie SPOTLIGHT war die mediane Überlebenszeit insgesamt ca. 3,5 Monate länger als in der Studie GLOW. Im Interventionsarm traten 197 Todesfälle (69,6 %) auf, die mediane Überlebenszeit lag bei 18,2 Monaten. Im Kontrollarm traten 217 Todesfälle (77,0 %) auf und die mediane Überlebenszeit lag bei 15,6 Monaten (HR: 0,78 (95%-KI: [0,64; 0,95]); $p = 0,015$). Auch bei der Studie SPOTLIGHT ist der hohe Anteil an Zensierungen vor dem Datenschnitt zu beachten. Im Interventionsarm wurden 75 Personen (26,5 %) vor dem Datenschnitt zensiert, im Kontrollarm waren es 52 Personen (18,4 %). Aus den Kaplan-Meier-Kurven ist nicht ersichtlich, wie viele Personen zu einem bestimmten Zeitpunkt zensiert wurden bzw. ein Ereignis hatten. Darüber hinaus liegen keine Angaben zu den Zensierungsründen der Personen vor, die vor dem Datenschnitt zensiert wurden. Auch in der Studie SPOTLIGHT unterschied sich der Anteil an Personen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch lebten, zwischen den Studienarmen nur geringfügig (3,9 % im Interventionsarm, 4,6 % im Kontrollarm). Aufgrund des hohen Anteils an Personen, die vor dem Datenschnitt zensiert wurden, und den oben beschriebenen Unsicherheiten besteht ein hohes Verzerrungspotential.

4.4 Morbidität

Für die Endpunktkategorie „Morbidität“ legte der pU Daten zu den Endpunkten „Tumoransprechen“, „Tumorprogression“ und zu den PRO „EORTC QLQ-C30“, „EORTC QLQ-OG25“, „EQ-5D-5L-VAS“ und „Schmerzintensität mittels NRS“ vor. Die Endpunkte „Tumoransprechen“ und „Tumorprogression“ wurden in der vorliegenden Operationalisierung als nicht-patientenrelevant eingeschätzt. Ergebnisse zum primären Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ sind im Anhang dargestellt. Die detaillierte Bewertung der Endpunkte ist in Kapitel 2.3 abgebildet. Die PRO werden aufgrund geringer Rücklaufquoten zu Behandlungsende und in der Nachbeobachtungsphase nicht zur Nutzenbewertung herangezogen (siehe Kapitel 3.3).

Es liegen somit keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Morbidität vor.

4.5 Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie „Lebensqualität“ legte der pU Daten zum EORTC QLQ-C30 vor. Diese werden aufgrund geringer Rücklaufquoten zu Behandlungsende und in der Nachbeobachtungsphase nicht zur Nutzenbewertung herangezogen (siehe Kapitel 3.3).

Es liegen somit keine Ergebnisse zu Endpunkten der Lebensqualität vor.

4.6 Sicherheit

Die Auswertungen zur Sicherheit der Studien GLOW und SPOTLIGHT beziehen sich auf TEAE, die von der ersten Einnahme der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation auftraten. Eine Progression der Tumorerkrankung (sowie eine Verschlechterung der Symptome und Zunahme der Krankheitssymptome aufgrund der Progression) wurde nicht als ein UE gewertet.

Die mediane Beobachtungsdauer für die Sicherheitsendpunkte betrug in der Studie GLOW im Interventionsarm 6,2 Monate, im Kontrollarm 6,6 Monate. In der Studie SPOTLIGHT belief sich die mediane Beobachtungsdauer in beiden Armen auf 8,5 Monate. Die vom pU zur Nutzenbewertung eingereichten Ereigniszeitanalysen und HR wurden lediglich ergänzend dargestellt, da in Situationen, bei denen keine wesentlichen Unterschiede in der Beobachtungszeit bestehen, RR bevorzugt werden.

In der Studie SPOTLIGHT wurden insgesamt mehr schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und UE, die zu Therapieabbrüchen führten, beobachtet als in der Studie GLOW.

Insbesondere aufgrund der informativen Zensierung bei Behandlungsende wird das Verzerrungspotential bei beiden Studien als hoch eingestuft.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Zolbetuximab ist zugelassen in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platinhaltiger Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), deren Tumore Claudin (CLDN)-18.2-positiv sind.

Die Nutzenbewertung von Zolbetuximab basiert auf den zulassungsbegründenden Studien GLOW und SPOTLIGHT. Beide Studien sind multizentrische, randomisiert-placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit von Zolbetuximab in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platinhaltigen Chemotherapie als Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN-positiv sind. Die Studien unterscheiden sich in Bezug auf die eingesetzten Chemotherapie-Regimes: In der Studie GLOW erhielten die Patientinnen und Patienten CAPOX (Capecitabin + Oxaliplatin) in Kombination mit Zolbetuximab bzw. CAPOX in Kombination mit Placebo und in der Studie SPOTLIGHT mFOLFOX6 (modifiziertes FOLFOX-6-Schema (Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure) in Kombination mit Zolbetuximab bzw. mFOLFOX6 in Kombination mit Placebo.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studien werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Zolbetuximab ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (\uparrow) oder niedrigem ($\uparrow\uparrow$) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (\downarrow) oder niedrigem ($\downarrow\downarrow$) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (\leftrightarrow) gezeigt werden konnte.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte, finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

Tabelle 19: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien GLOW und SPOTLIGHT

Darstellung der Ergebnisse	Zolbetuximab (GLOW: + CAPOX) (SPOTLIGHT: + mFOLFOX6)		Placebo (GLOW: + CAPOX) (SPOTLIGHT: + mFOLFOX6)		Zolbetuximab vs. Placebo	Effekt
Mortalität						
	<i>N¹⁾</i>	<i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>N¹⁾</i>	<i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%-KI]; p-Wert</i>	
Studie GLOW	254	14,3 [12,1; 16,4]; 180 (70,9)	253	12,2 [10,3; 13,7]; 207 (81,8)	0,76 [0,62; 0,94]; 0,009 ²⁾	\uparrow
Studie SPOTLIGHT	283	18,2 [16,1; 20,6]; 197 (69,6)	282	15,6 [13,7; 16,9]; 217 (77,0)	0,78 [0,64; 0,95]; 0,015 ²⁾	\uparrow

Darstellung der Ergebnisse	Zolbetuximab (GLOW: + CAPOX) (SPOTLIGHT: + mFOLFOX6)		Placebo (GLOW: + CAPOX) (SPOTLIGHT: + mFOLFOX6)		Zolbetuximab vs. Placebo	Effekt
Sicherheit³⁾						
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)						
Studie GLOW	254	186 (73,2)	249	175 (70,3)	k. A. ⁴⁾	n. b.
Studie SPOTLIGHT	279	244 (87,5)	278	219 (78,8)	k. A. ⁴⁾	n. b.
SUE						
Studie GLOW	254	123 (48,4)	249	126 (50,6)	k. A. ⁴⁾	n. b.
Studie SPOTLIGHT	279	133 (47,7)	278	129 (46,4)	k. A. ⁴⁾	n. b.
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte						
Studie GLOW	254	81 (31,9)	249	64 (25,7)	k. A. ⁴⁾	n. b.
Studie SPOTLIGHT	279	125 (44,8)	278	107 (38,5)	k. A. ⁴⁾	n. b.

¹⁾ Anzahl entspricht denjenigen Personen, die für die Berechnung der jeweiligen Maßzahlen herangezogen wurden.

²⁾ HR basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung („Region“, „Anzahl der Organe mit Metastasen“, „Vorherige Gastrektomie“). p-Wert basierend auf stratifiziertem zweiseitigen Log-Rank-Test stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung.

³⁾ Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignisse) sind in Kapitel 3.5 dargestellt.

⁴⁾ Bei ähnlich langen Beobachtungszeiten werden RR als Effektschätzer bevorzugt. Sie wurden vom pU jedoch nicht vorgelegt.

Abkürzungen: CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; mFOLFOX6: modifiziertes FOLFOX-6-Schema (Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure); n. b.: nicht bewertbar; pU: pharmazeutischer Unternehmer; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Referenzen

1. **Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, Chao J, Cooke D, Corvera C, et al.** Gastric cancer, version 2.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2022;20(2):167-192.
2. **Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, Cooke D, Corvera C, Das P, et al.** Esophageal and esophagogastric junction cancers, version 2.2023, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2023;21(4):393-422.
3. **Astellas Pharma.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Zolbetuximab, 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 [unveröffentlicht]. 30.10.2024.
4. **Astellas Pharma.** Vyloy 100mg; Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 09.2024. Berlin. [Zugriff: 15.11.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. **Astellas Pharma Global Development (APGD).** A phase 3, global, multicenter, 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: Zolbetuximab (8951-CL-0302); clinical study report [unveröffentlicht]. 12.01.2024.
6. **Astellas Pharma Global Development (APGD).** 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: Zolbetuximab (8951-CL-0301); clinical study report [unveröffentlicht]. 06.03.2024.
7. **Astellas Pharma Global Development (APGD).** 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): Zolbetuximab (GM-IMAB-001-03); clinical study report [unveröffentlicht]. 23.08.2019.
8. **Dijksterhuis WPM, Verhoeven RHA, Meijer SL, Slingerland M, Haj Mohammad N, de Vos-Geelen J, et al.** Increased assessment of HER2 in metastatic gastroesophageal cancer patients: a nationwide population-based cohort study. *Gastric Cancer* 2020;23(4):579-590.
9. **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al.** New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228-47.
10. **European Medicines Agency (EMA).** Vyloy: European public assessment report EMEA/H/C/005868/0000 [online]. 25.07.2024. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 15.11.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyloy-epar-public-assessment-report_en.pdf.

11. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Pembrolizumab (Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, HER2-negativ): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Projekt A24-02 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2014. [Zugriff: 22.01.2025]. (IQWiG-Berichte; Band 1755).
URL: https://www.iqwig.de/download/a24-02_pembrolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
12. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).**
Magenkarzinom; S3-Leitlinie, Langversion 2.0 [online]. AWMF-Registernummer: 032-009OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2019. [Zugriff: 22.01.2025].
URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-009I_S3_Magenkarzinom_Diagnostik_Therapie_Adenokarzinome_oesophagogastraler_Uebergang_2019-12.pdf.

Anhang

Empfohlene Dosis von Zolbetuximab

Einzelne Initialdosis	Erhaltungsdosen	Dauer der Behandlung
<p>In Zyklus 1, Tag 1^a, 800 mg/m² intravenös</p> <p>Zolbetuximab ist in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-haltiger Chemotherapie zu verabreichen (siehe Abschnitt 5.1).^b</p>	<p>Beginn 3 Wochen nach der einzelnen Initialdosis, 600 mg/m² intravenös alle 3 Wochen oder Beginn 2 Wochen nach der einzelnen Initialdosis, 400 mg/m² intravenös alle 2 Wochen</p> <p>Zolbetuximab ist in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-haltiger Chemotherapie zu verabreichen (siehe Abschnitt 5.1).^b</p>	<p>Bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität.</p>

- a. Die Dauer eines Verabreichungszyklus von Zolbetuximab wird basierend auf der jeweils zugrundeliegenden Chemotherapie bestimmt (siehe Abschnitt 5.1).
- b. Die Dosierungsinformationen für die Chemotherapie sind den Fachinformationen der Fluoropyrimidin- oder Platin-haltigen Chemotherapie zu entnehmen.

Abbildung 3: Empfohlene Dosis von Zolbetuximab gemäß Fachinformation [4]

Progressionsfreies Überleben

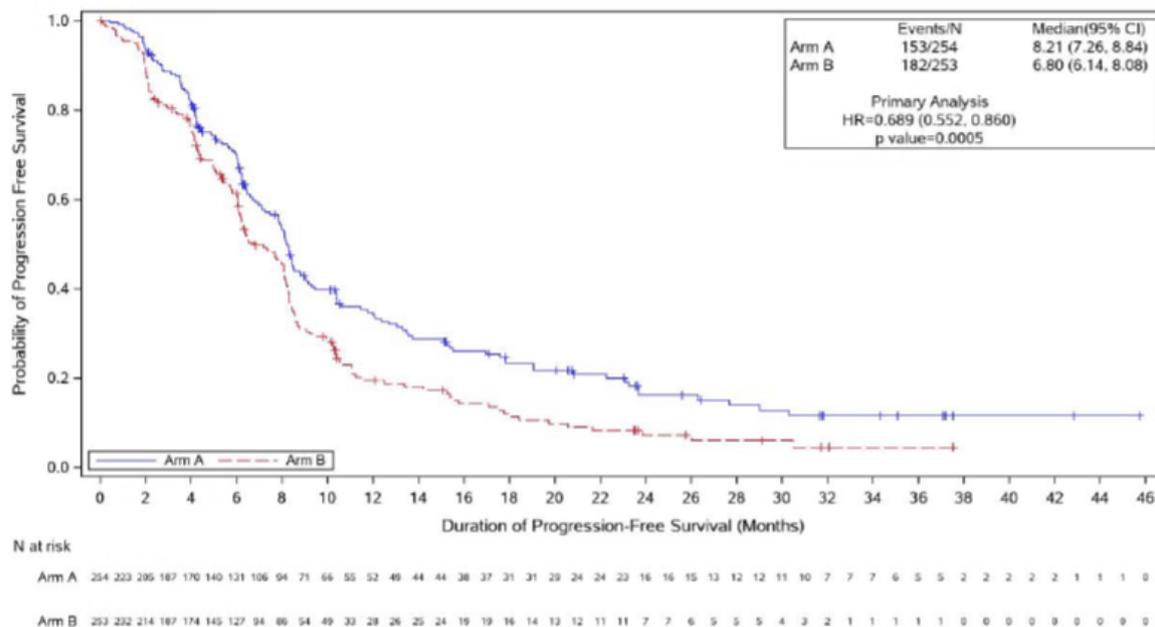
Tabelle 20: Progressionsfreies Überleben; Studien GLOW (Datenschnitt: 12.01.2024) und SPOTLIGHT (Datenschnitt: 08.09.2023), ITT-Population

Progressionsfreies Überleben	Studie GLOW		Studie SPOTLIGHT	
	Zolbetuximab + CAPOX N = 254	Placebo + CAPOX N = 253	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 283	Placebo + mFOLFOX6 N = 282
Beobachtungsdauer für PFS, Monate (min; max)	6,1 (0; 46)	6,0 (0; 38)	8,3 (0; 51)	7,6 (0; 45)
Personen mit PFS-Ereignis, n (%)	153 (60,2)	182 (71,9)	159 (56,2)	187 (66,3)
Radiologische Progression	85 (33,5)	108 (42,7)	93 (32,9)	111 (39,4)
Tod (ohne dokumentierte Progression)	68 (26,8)	74 (29,2)	66 (23,3)	76 (27,0)
Zensierungen ¹⁾ , n (%)	101 (39,8)	71 (28,1)	124 (43,8)	95 (33,7)
Zensierungsgründe	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Mediane Zeit bis PFS-Ereignis, Monate [95%-KI]	8,2 [7,3, 8,8]	6,8 [6,1, 8,1]	11,0 [9,7; 12,5]	8,9 [8,2; 10,4]
HR [95%-KI]; p-Wert ²⁾	0,69 [0,55; 0,86]; 0,0009		0,73 [0,59; 0,91]; 0,0048	
<i>PFS-Rate, % [95%-KI]</i>				
Zu Monat 12	34,1 [27,1; 41,1]	19,5 [14,0; 25,7]	49,3 [42,6; 55,6]	38,5 [32,1; 44,8]
Zu Monat 24	16,2 [10,6; 22,8]	7,3 [3,7; 12,4]	27,2 [20,8; 34,0]	13,7 [8,7; 19,7]

¹⁾ Zensierungen: Falls eine Person keine Baseline-Erhebung oder keine auswertbare Bildgebung nach Baseline hatte, wurde sie zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Falls eine Person keine radiologische Progression hatte und nicht verstorben ist, wurde sie zum Zeitpunkt des letzten radiologischen Assessments zensiert. Bei Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, wurde die Person zum Zeitpunkt des letzten radiologischen Assessments vor der neuen Therapie zensiert. Wenn eine radiologische Progression oder ein Tod nach mind. 2 fehlenden Assessments eintritt, wird die Person zum letzten Assessment zensiert.

²⁾ HR basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung („Region“, „Anzahl der Organe mit Metastasen“, „Vorherige Gastrektomie“). p-Wert basierend auf stratifiziertem zweiseitigen Log-Rank-Test stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung.

Abkürzungen: CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; mFOLFOX6: modifiziertes FOLFOX-6-Schema (Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure); PFS: Progressionsfreies Überleben.



Data cutoff: 12 Jan 2024

Arm A: zolbetuximab + CAPOX; Arm B: placebo + CAPOX

P value was generated from stratified 1-sided log-rank test for the comparison of Arm A and Arm B.

HR and 95% CI were based on stratified Cox proportional hazard model, with treatment as the explanatory variable and stratified by region, number of metastatic sites and prior gastrectomy. Assuming proportional hazards, an HR < 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of treatment arm.

CAPOX: capecitabine and oxaliplatin; CI: confidence interval; FAS: full analysis set; HR: hazard ratio; IRC: independent review committee; PFS: progression-free survival

Source: End-of-Text Figure 9.3.1.1 OS update

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für „Progressionsfreies Überleben“; Studie GLOW (Datenschnitt: 12.01.2024), ITT-Population

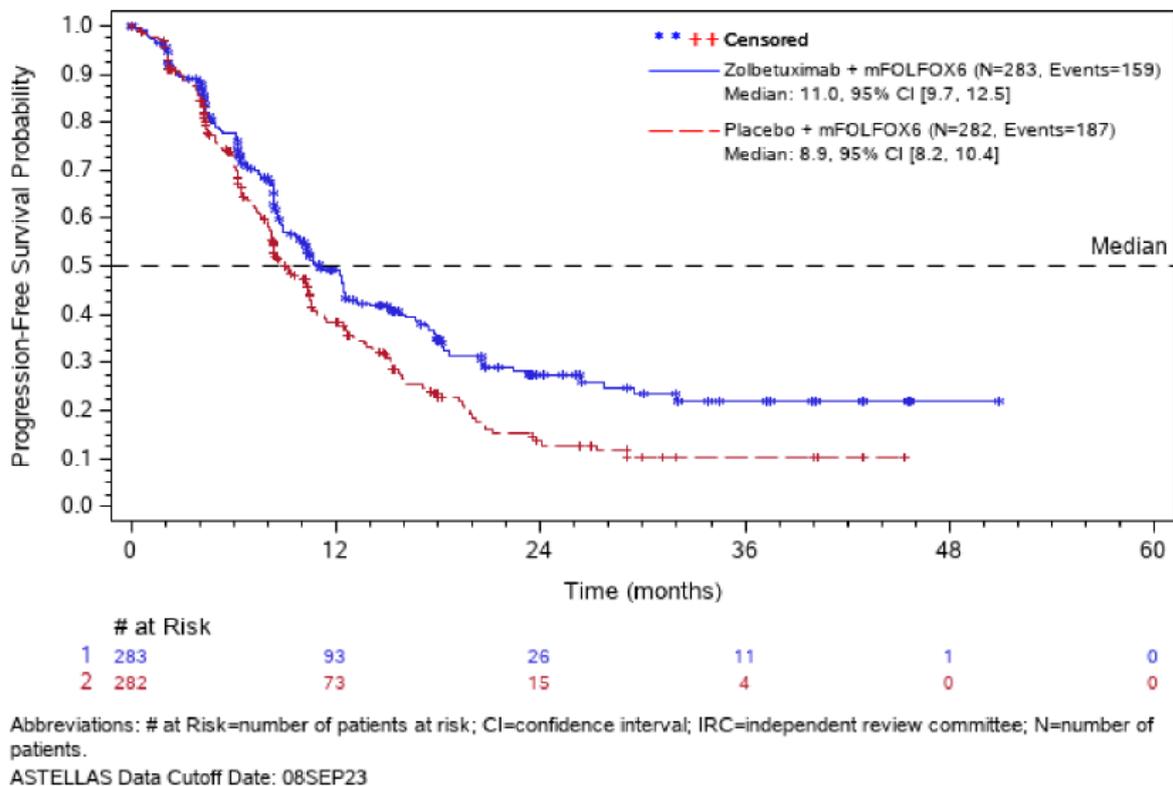


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für „Progressionsfreies Überleben“; Studie SPOTLIGHT (Datenschnitt: 08.09.2023), ITT-Population