

Amendment



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**zur Nutzenbewertung 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

Dossierbewertung vom 3. Februar 2025

Datum des Amendments: 28. März 2025

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Hintergrund.....	5
2 Fragestellung.....	6
3 Liste der verwendeten Quellen.....	6
4 Ergebnisse	7
4.1 Nachbewertung des Verzerrungspotentials des Endpunkts „Gesamtüberleben“.....	7
4.2 Ergebnisse der Studien GLOW und SPOTLIGHT sowie der Meta-Analyse GLOW+SPOTLIGHT	8
4.2.1 Mortalität.....	8
4.2.2 Sicherheit.....	10
5 Zusammenfassung.....	34
Referenzen	37
Anhang	38

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Nachbewertung des Verzerrungspotentials des Endpunkts „Gesamtüberleben“ der Studien GLOW und SPOTLIGHT.....	7
Tabelle 2:	Gesamtüberleben; Studien GLOW (Datenschnitt: 12.01.2024) und SPOTLIGHT (Datenschnitt: 08.09.2023) sowie Meta-Analyse der beiden Studien, ITT-Population.....	8
Tabelle 3:	Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studien GLOW (Datenschnitt: 12.01.2024) und SPOTLIGHT (Datenschnitt: 08.09.2023) sowie Meta-Analyse der beiden Studien, Sicherheitspopulation	10
Tabelle 4:	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) sowie Meta-Analyse der beiden Studien, Sicherheitspopulation	11
Tabelle 5:	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) sowie Meta-Analyse der beiden Studien, Sicherheitspopulation.....	24
Tabelle 6:	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) sowie Meta-Analyse der beiden Studien, Sicherheitspopulation	28
Tabelle 7:	UE von besonderem Interesse; Studien GLOW (Datenschnitt: 12.01.2024) und SPOTLIGHT (Datenschnitt: 08.09.2023) sowie Meta-Analyse der beiden Studien, Sicherheitspopulation.....	31
Tabelle 8:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien GLOW und SPOTLIGHT sowie der Meta-Analyse.....	35
Tabelle 9:	Progressionsfreies Überleben; Studien GLOW (Datenschnitt: 12.01.2024) und SPOTLIGHT (Datenschnitt: 08.09.2023) sowie Meta-Analyse der beiden Studien, ITT-Population.....	38

Abkürzungsverzeichnis

CAPOX	Capecitabin + Oxaliplatin
CLDN	Claudin
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEJ	Gastroösophagealer Übergang (Gastro-oesophageal Junction)
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
mFOLFOX6	modifiziertes FOLFOX-6-Schema: Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure
N	Anzahl
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

1 Hintergrund

Zolbetuximab (VYLOY™) 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.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen: Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastro-ösophagealen Übergangs (gastro-oesophageal junction, GEJ), deren Tumore Claudin (CLDN)-18.2-positiv sind.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 30.10.2024 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Darin legte er Daten der Studien GLOW, SPOTLIGHT (ergänzend dargestellt) und FAST vor. Die Studie FAST wurde für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da unklar ist, ob die Population dem Anwendungsgebiet entspricht. Die zulassungsbegründenden Studien GLOW und SPOTLIGHT werden berücksichtigt. Die Studien GLOW und SPOTLIGHT 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 Personen 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, in der Studie SPOTLIGHT mFOLFOX6 (modifiziertes FOLFOX-6-Schema (Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folsäure)) in Kombination mit Zolbetuximab bzw. mFOLFOX6 in Kombination mit Placebo.

Die Nutzenbewertung wurde am 3. Februar 2025 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 10. März 2025 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Zum Zeitpunkt der Erstellung der Nutzenbewertung lagen für die Sicherheitsendpunkte „Hazard Ratios“ (HR) als Effektschätzer vor. Diese wurden lediglich ergänzend dargestellt, da das „Relative Risiko“ (RR) bei vergleichbaren Nachbeobachtungszeiten wie im vorliegenden Fall bevorzugt wird; diese lagen nicht vor. Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurde das Verzerrungspotential bei beiden Studien (GLOW und SPOTLIGHT) aufgrund unzureichender Daten zu Zensierungsgründen als hoch bewertet. Eine Meta-Analyse der beiden Studien GLOW und SPOTLIGHT lag nicht vor. Im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme reichte der pU u. a. RR zu den unerwünschten Ereignissen (UE) und weitere Daten zum Gesamtüberleben nach sowie eine Meta-Analyse der Studien GLOW und SPOTLIGHT.

Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine zusammenfassende Darstellung und Bewertung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben, zur Sicherheit der Studien GLOW und SPOTLIGHT sowie um die Darstellung der Meta-Analyse der Studien GLOW und SPOTLIGHT.

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 24.02.2025 durch den pU im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung nachgereichten Analysen zum Gesamtüberleben sowie zur Arzneimittelsicherheit nachbewertet. Die Meta-Analyse der Studien GLOW und SPOTLIGHT wird zur Nutzenbewertung herangezogen.

3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Zolbetuximab wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 24.02.2025 inklusive statistischer Outputs zu Nachberechnungen [2]
- Herstellerdossier [1]
- Studienberichte inkl. Studienprotokolle und statistische Analysepläne (SAP und PRO SAP) der Studien GLOW (8951-CL-0302) und SPOTLIGHT (8951-CL-0301) [3,4]

4 Ergebnisse

4.1 Nachbewertung des Verzerrungspotentials des Endpunkts „Gesamtüberleben“

Aufgrund der nachgereichten Daten zu Zensierungsgründen (siehe Ergebnisse zum Gesamtüberleben) wird das Verzerrungspotential des Endpunkts „Gesamtüberleben“ als niedrig eingestuft.

Tabelle 1: Nachbewertung des Verzerrungspotentials des Endpunkts „Gesamtüberleben“ der Studien GLOW und SPOTLIGHT

Studie	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
GLOW					
Gesamtüberleben	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
SPOTLIGHT					
Gesamtüberleben	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat.

4.2 Ergebnisse der Studien GLOW und SPOTLIGHT sowie der Meta-Analyse GLOW+SPOTLIGHT

4.2.1 Mortalität

Tabelle 2: Gesamtüberleben; Studien GLOW (Datenschnitt: 12.01.2024) und SPOTLIGHT (Datenschnitt: 08.09.2023) sowie Meta-Analyse der beiden Studien, ITT-Population

Gesamtüberleben	Studie GLOW		Studie SPOTLIGHT		Meta-Analyse ¹⁾	
	Zolbetuximab + CAPOX N = 254	Placebo + CAPOX N = 253	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 283	Placebo + mFOLFOX6 N = 282	Zolbetuximab + Chemotherapie N = 537	Placebo + Chemotherapie N = 535
Mediane Beobachtungsdauer für OS Monate (min; max)	12,3 (0; 50)	10,9 (0; 49)	16,5 (0; 53)	14,3 (0; 49)	k. A.	k. A.
Todesfälle, n (%)	180 (70,9)	207 (81,8)	197 (69,6)	217 (77,0)	377 (70,2)	424 (79,3)
Zensurierungen ²⁾ , n (%)	74 (29,1)	46 (18,2)	86 (30,4)	65 (23,0)	160 (29,8)	111 (20,7)
Zensiert am Datenschnitt	9 (3,5)	2 (0,8)	11 (3,9)	13 (4,6)	20 (3,7)	15 (2,8)
Letzter Kontakt vor Datenschnitt	65 (25,6)	44 (17,4)	75 (26,5)	52 (18,4)	140 (26,1)	96 (17,9)
Abbruch des Überlebens-Follow-up	36 (14,2)	28 (11,1)	28 (9,9)	19 (6,7)	59 (11,0) ³⁾	39 (7,3) ³⁾
Aufgrund von:						
Lost to Follow-up	4 (1,6)	2 (0,8)	1 (0,4)	3 (1,1)	5 (0,9)	5 (0,9)
Einverständnis zurückgezogen	30 (11,8)	25 (9,9)	25 (8,8)	16 (5,7)	50 (9,3) ³⁾	34 (6,4) ³⁾
Anderer Grund	2 (0,8)	1 (0,4)	2 (0,7)	0 (0)	4 (0,7)	0 (0,0) ³⁾
In Überlebens-Follow-up	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	81 (15,1)	57 (10,7)
Zensierungszeitpunkt relativ zum Datenschnitt						
< 4 Wochen					57 (10,6)	37 (6,9)
4–8 Wochen					23 (4,3)	18 (3,4)
> 8 Wochen					1 (0,2)	2 (0,4)
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]	16,4 [15,0; 17,9]	13,7 [12,3; 15,3]
HR [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	0,76 [0,62; 0,94]; 0,009		0,78 [0,64; 0,95]; 0,015		0,77 [0,67; 0,89]; 0,0004	
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]	62,3 [57,9; 66,4]	55,9 [51,5; 60,1]
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]	33,7 [29,4; 37,9]	24,4 [20,7; 28,3]

- ¹⁾ Basierend auf fixen Effekten, es wurde keine Heterogenität festgestellt.
- ²⁾ 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.
- ³⁾ Addition der beiden Einzelstudien weicht von Angabe für Meta-Analyse ab.
- ⁴⁾ 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); OS: Gesamtüberleben.

4.2.2 Sicherheit

Tabelle 3: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studien GLOW (Datenschnitt: 12.01.2024) und SPOTLIGHT (Datenschnitt: 08.09.2023) sowie Meta-Analyse der beiden Studien, Sicherheitspopulation

Zusammenfassung der UE <i>Personen mit mind. einem ...</i>	Studie GLOW			Studie SPOTLIGHT			Meta-Analyse ¹⁾		
	Zolbetuximab + CAPOX N = 254 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + CAPOX N = 249 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 279 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + mFOLFOX6 N = 278 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	Zolbetuximab + Chemotherapie N = 533 <i>Personen mit Ereignis, n (%)⁴⁾</i>	Placebo + Chemotherapie N = 527 <i>Personen mit Ereignis, n (%)⁴⁾</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾
UE (ergänzend dargestellt)	251 (98,8)	244 (98,0)	-	278 (99,6)	277 (99,6)	-	529 (99,3)	521 (98,9)	-
schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	186 (73,2)	175 (70,3)	1,06 [0,95; 1,18]; 0,43	244 (87,5)	219 (78,8)	1,12 [1,04; 1,21]; 0,01	430 (80,7)	394 (74,8)	1,10 [1,03; 1,17]; 0,003
SUE	123 (48,4)	126 (50,6)	0,97 [0,82; 1,16]; 0,66	133 (47,7)	129 (46,4)	1,02 [0,86; 1,21]; 0,77	256 (48,0)	255 (48,4)	1,00 [0,88; 1,13]; 0,96
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte ⁵⁾	81 (31,9)	64 (25,7)	1,26 [0,95; 1,68]; 0,12	125 (44,8)	107 (38,5)	1,16 [0,95; 1,41]; 0,13	206 (39,0)	171 (32,4)	1,19 [1,01; 1,40]; 0,03

¹⁾ Basierend auf fixen Effekten, es wurde keine Heterogenität festgestellt.

²⁾ Schätzung nach stratifizierter Logit-Methode mit Nullzellenkorrektur, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung („Region“ (Asien; Nicht-Asien), „Anzahl der Organe mit Metastasen“ (0–2; ≥ 3), „Vorherige Gastrektomie“ (ja; nein)).

³⁾ Zweiseitiger p-Wert basierend auf stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung.

⁴⁾ Die Prozentwerte wurden selbst berechnet.

⁵⁾ Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation bis Auftreten einer Krankheitsprogression, nach Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals, 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; KI: Konfidenzintervall; mFOLFOX6: modifiziertes FOLFOX-6-Schema (Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure); RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4: 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) sowie Meta-Analyse der beiden Studien, Sicherheitspopulation

UE <i>MedDRA- Systemorganklasse Preferred Term</i>	Studie GLOW			Studie SPOTLIGHT			Meta-Analyse ¹⁾		
	Zolbetuximab + CAPOX N = 254 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + CAPOX N = 249 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 279 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + mFOLFOX6 N = 278 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	Zolbetuximab + Chemotherapie N = 533 <i>Personen mit Ereignis, n (%)⁴⁾</i>	Placebo + Chemotherapie N = 527 <i>Personen mit Ereignis, n (%)⁴⁾</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾
Erkrankungen d. Blutes u. d. Lymphsystems	134 (52,8)	127 (51,0)	1,04 [0,88; 1,23]; 0,72	171 (61,3)	169 (60,8)	0,97 [0,86; 1,11]; 0,92	305 (57,2)	296 (56,2)	1,00 [0,90; 1,12]; 0,99
Anämie ⁵⁾	93 (36,6)	92 (36,9)	0,99 [0,78; 1,24]; 0,94	106 (38,0)	107 (38,5)	0,99 [0,80; 1,23]; 0,89	199 (37,3)	199 (37,8)	0,99 [0,85; 1,16]; 0,90
Leukopenie	17 (6,7)	8 (3,2)	1,85 [0,84; 4,12]; 0,07	17 (6,1)	13 (4,7)	1,18 [0,57; 2,42]; 0,47	34 (6,4)	21 (4,0)	1,44 [0,85; 2,50]; 0,18
Neutropenie ⁵⁾	50 (19,7)	35 (14,1)	1,33 [0,90; 1,96]; 0,09	102 (36,6)	94 (33,8)	1,06 [0,85; 1,31]; 0,50	152 (28,5)	129 (24,5)	1,12 [0,93; 1,35]; 0,25
Thrombozytopenie	28 (11,0)	31 (12,4)	0,89 [0,56; 1,43]; 0,55	29 (10,4)	45 (16,2)	0,69 [0,44; 1,06]; 0,04	57 (10,7)	76 (14,4)	0,77 [0,56; 1,07]; 0,12
Herzerkrankungen	24 (9,4)	31 (12,4)	0,80 [0,48; 1,36]; 0,32	26 (9,3)	23 (8,3)	1,16 [0,66; 2,03]; 0,66	50 (9,4)	54 (10,2)	0,95 [0,65; 1,40]; 0,80
Palpitationen	-	-	-	-	-	-	10 (1,9)	5 (0,9)	1,66 [0,64; 4,34]; 0,30
Sinusbradykardie	-	-	-	-	-	-	6 (1,1)	12 (2,3)	0,57 [0,23; 1,40]; 0,22
Tachykardie	-	-	-	10 (3,6)	2 (0,7)	3,21 [0,83; 12,48]; 0,02	11 (2,1)	4 (0,8)	2,09 [0,66; 6,62]; 0,21

UE <i>MedDRA- Systemorganklasse Preferred Term</i>	Studie GLOW			Studie SPOTLIGHT			Meta-Analyse ¹⁾		
	Zolbetuximab + CAPOX N = 254 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + CAPOX N = 249 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 279 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + mFOLFOX6 N = 278 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	Zolbetuximab + Chemotherapie N = 533 <i>Personen mit Ereignis, n (%)⁴⁾</i>	Placebo + Chemotherapie N = 527 <i>Personen mit Ereignis, n (%)⁴⁾</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾
Erkrankungen d. Ohrs u. d. Labyrinth	-	-	-	10 (3,6)	12 (4,3)	0,78 [0,34; 1,81]; 0,67	12 (2,3)	17 (3,2)	0,71 [0,35; 1,44]; 0,34
Endokrine Erkrankungen	-	-	-	10 (3,6)	7 (2,5)	1,39 [0,53; 3,61]; 0,46	12 (2,3)	12 (2,3)	1,05 [0,47; 2,32]; 0,91
Hypothyreose	-	-	-	-	-	-	10 (1,9)	8 (1,5)	1,18 [0,48; 2,93]; 0,72
Augenerkrankungen	-	-	-	22 (7,9)	28 (10,1)	0,78 [0,46; 1,33]; 0,35	26 (4,9)	31 (5,9)	0,82 [0,50; 1,36]; 0,45
Erkrankungen d. Gastrointestinaltrakts	234 (92,1)	199 (79,9)	1,15 [1,08; 1,23]; <0,0001	264 (94,6)	252 (90,6)	1,02 [0,98; 1,06]; 0,08	498 (93,4)	451 (85,6)	1,06 [1,02; 1,09]; 0,002
Abdominale Beschwerden	-	-	-	-	-	-	15 (2,8)	16 (3,0)	0,92 [0,44; 1,90]; 0,81
Bauch aufgetrieben	15 (5,9)	15 (6,0)	1,00 [0,48; 2,09]; 1,0	17 (6,1)	23 (8,3)	0,88 [0,46; 1,69]; 0,32	32 (6,0)	38 (7,2)	0,93 [0,57; 1,52]; 0,78
Abdominalschmerz ⁵⁾	41 (16,1)	56 (22,5)	0,74 [0,51; 1,08]; 0,07	70 (25,1)	87 (31,3)	0,81 [0,62; 1,06]; 0,09	111 (20,8)	143 (27,1)	0,79 [0,63; 0,98]; 0,03
Schmerzen Oberbauch ⁵⁾	24 (9,4)	13 (5,2)	1,63 [0,83; 3,19]; 0,07	47 (16,8)	34 (12,2)	1,35 [0,89; 2,05]; 0,13	71 (13,3)	47 (8,9)	1,42 [1,00; 2,03]; 0,051
Aszites	9 (3,5)	17 (6,8)	0,59 [0,28; 1,22]; 0,09	5 (1,8)	12 (4,3)	0,51 [0,19; 1,36]; 0,09	14 (2,6)	29 (5,5)	0,56 [0,31; 1,00]; 0,051
Obstipation	40 (15,7)	53 (21,3)	0,69 [0,47; 1,01]; 0,10	101 (36,2)	113 (40,6)	0,89 [0,72; 1,10]; 0,26	141 (26,5)	166 (31,5)	0,84 [0,69; 1,01]; 0,06
Diarrhö	83 (32,7)	87 (34,9)	0,96 [0,75; 1,22]; 0,60	114 (40,9)	125 (45,0)	0,91 [0,76; 1,10]; 0,29	197 (37,0)	212 (40,2)	0,93 [0,80; 1,08]; 0,32

UE <i>MedDRA- Systemorganklasse Preferred Term</i>	Studie GLOW			Studie SPOTLIGHT			Meta-Analyse ¹⁾		
	Zolbetuximab + CAPOX N = 254 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + CAPOX N = 249 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 279 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + mFOLFOX6 N = 278 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	Zolbetuximab + Chemotherapie N = 533 <i>Personen mit Ereignis, n (%)⁴⁾</i>	Placebo + Chemotherapie N = 527 <i>Personen mit Ereignis, n (%)⁴⁾</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾
Mundtrockenheit	-	-	-	14 (5,0)	10 (3,6)	1,41 [0,62; 3,19]; 0,42	19 (3,6)	12 (2,3)	1,45 [0,72; 2,94]; 0,30
Dyspepsie	14 (5,5)	9 (3,6)	1,42 [0,58; 3,46]; 0,31	28 (10,0)	20 (7,2)	1,34 [0,77; 2,32]; 0,24	42 (7,9)	29 (5,5)	1,36 [0,85; 2,17]; 0,20
Dysphagie	11 (4,3)	9 (3,6)	1,17 [0,48; 2,87]; 0,69	23 (8,2)	22 (7,9)	1,08 [0,61; 1,90]; 0,90	34 (6,4)	31 (5,9)	1,10 [0,68; 1,78]; 0,69
Flatulenz	-	-	-	-	-	-	10 (1,9)	11 (2,1)	0,89 [0,38; 2,07]; 0,79
Gastroösophageale Refluxerkrankung	10 (3,9)	5 (2,0)	1,40 [0,40; 4,91]; 0,19	14 (5,0)	16 (5,8)	0,86 [0,43; 1,73]; 0,68	24 (4,5)	21 (4,0)	0,97 [0,53; 1,78]; 0,91
Hämatemesis	-	-	-	-	-	-	6 (1,1)	10 (1,9)	0,74 [0,27; 1,99]; 0,55
Darmobstruktion	-	-	-	-	-	-	11 (2,1)	11 (2,1)	0,95 [0,43; 2,12]; 0,90
Mundulzeration	-	-	-	-	-	-	11 (2,1)	5 (0,9)	1,49 [0,58; 3,83]; 0,41
Übelkeit ⁵⁾	175 (68,9)	125 (50,2)	1,36 [1,17; 1,57]; <0,0001	230 (82,4)	171 (61,5)	1,25 [1,13; 1,39]; <0,0001	405 (76,0)	296 (56,2)	1,28 [1,18; 1,40]; <0,0001
Hypersalivation	-	-	-	12 (4,3)	2 (0,7)	3,83 [1,20; 12,24]; 0,01	19 (3,6)	4 (0,8)	3,25 [1,37; 7,73]; 0,01
Stomatitis	-	-	-	60 (21,5)	60 (21,6)	0,95 [0,68; 1,32]; 0,94	68 (12,8)	67 (12,7)	0,95 [0,70; 1,31]; 0,77
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	-	-	-	-	-	-	13 (2,4)	6 (1,1)	1,49 [0,59; 3,78]; 0,40

UE <i>MedDRA- Systemorganklasse Preferred Term</i>	Studie GLOW			Studie SPOTLIGHT			Meta-Analyse ¹⁾		
	Zolbetuximab + CAPOX N = 254 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + CAPOX N = 249 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 279 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + mFOLFOX6 N = 278 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	Zolbetuximab + Chemotherapie N = 533 <i>Personen mit Ereignis, n (%)⁴⁾</i>	Placebo + Chemotherapie N = 527 <i>Personen mit Ereignis, n (%)⁴⁾</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾
Erbrechen ⁵⁾	168 (66,1)	79 (31,7)	2,05 [1,67; 2,51]; < 0,0001	188 (67,4)	101 (36,3)	1,83 [1,54; 2,18]; < 0,0001	356 (66,8)	180 (34,2)	1,92 [1,68; 2,19]; < 0,0001
Allg. Erkrankungen u. Beschwerden am Verabreichungsort	144 (56,7)	125 (50,2)	1,12 [0,95; 1,32]; 0,15	209 (74,9)	207 (74,5)	0,98 [0,90; 1,07]; 0,93	353 (66,2)	332 (63,0)	1,01 [0,93; 1,09]; 0,83
Asthenie	34 (13,4)	32 (12,9)	1,02 [0,65; 1,60]; 0,90	74 (26,5)	64 (23,0)	1,18 [0,89; 1,57]; 0,37	108 (20,3)	96 (18,2)	1,13 [0,89; 1,44]; 0,30
Brustkorbbschwerden	10 (3,9)	7 (2,8)	1,23 [0,48; 3,19]; 0,43	-	-	-	18 (3,4)	14 (2,7)	1,20 [0,60; 2,38]; 0,61
Brustkorbschmerz	-	-	-	-	-	-	11 (2,1)	8 (1,5)	1,24 [0,53; 2,88]; 0,62
Schüttelfrost	11 (4,3)	5 (2,0)	1,88 [0,66; 5,34]; 0,13	17 (6,1)	10 (3,6)	1,32 [0,60; 2,90]; 0,17	28 (5,3)	15 (2,8)	1,50 [0,80; 2,81]; 0,21
Ermüdung	35 (13,8)	42 (16,9)	0,82 [0,55; 1,24]; 0,31	83 (29,7)	94 (33,8)	0,87 [0,68; 1,11]; 0,29	118 (22,1)	136 (25,8)	0,86 [0,70; 1,06]; 0,15
Unwohlsein	31 (12,2)	22 (8,8)	1,31 [0,78; 2,19]; 0,18	21 (7,5)	9 (3,2)	2,05 [0,98; 4,31]; 0,02	52 (9,8)	31 (5,9)	1,51 [0,99; 2,31]; 0,056
Schleimhaut- entzündung	-	-	-	6 (2,2)	14 (5,0)	0,45 [0,16; 1,26]; 0,06	13 (2,4)	20 (3,8)	0,64 [0,30; 1,35]; 0,24
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	-	-	-	10 (3,6)	13 (4,7)	0,76 [0,32; 1,77]; 0,53	17 (3,2)	14 (2,7)	1,14 [0,56; 2,31]; 0,73
Ödem	-	-	-	-	-	-	12 (2,3)	5 (0,9)	1,67 [0,68; 4,12]; 0,27
Ödem peripher	26 (10,2)	6 (2,4)	2,94 [1,37; 6,32]; 0,0002	52 (18,6)	27 (9,7)	1,77 [1,15; 2,73]; 0,002	78 (14,6)	33 (6,3)	2,00 [1,38; 2,92]; 0,0003

UE <i>MedDRA- Systemorganklasse Preferred Term</i>	Studie GLOW			Studie SPOTLIGHT			Meta-Analyse ¹⁾		
	Zolbetuximab + CAPOX N = 254 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + CAPOX N = 249 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 279 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + mFOLFOX6 N = 278 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	Zolbetuximab + Chemotherapie N = 533 <i>Personen mit Ereignis, n (%)⁴⁾</i>	Placebo + Chemotherapie N = 527 <i>Personen mit Ereignis, n (%)⁴⁾</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾
Fieber	36 (14,2)	23 (9,2)	1,46 [0,89; 2,40]; 0,09	59 (21,1)	50 (18,0)	1,16 [0,83; 1,64]; 0,36	95 (17,8)	73 (13,9)	1,25 [0,94; 1,66]; 0,12
Temperaturintoleranz	-	-	-	8 (2,9)	10 (3,6)	0,79 [0,32; 1,96]; 0,63	9 (1,7)	11 (2,1)	0,82 [0,35; 1,90]; 0,64
Erkrankungen d. Leber u. d. Gallenblase	17 (6,7)	15 (6,0)	1,11 [0,54; 2,29]; 0,78	25 (9,0)	22 (7,9)	1,10 [0,64; 1,89]; 0,65	42 (7,9)	37 (7,0)	1,10 [0,71; 1,70]; 0,66
Erkrankungen d. Immunsystems	-	-	-	7 (2,5)	12 (4,3)	0,74 [0,30; 1,86]; 0,22	14 (2,6)	19 (3,6)	0,78 [0,40; 1,55]; 0,48
Infektionen u. para- sitäre Erkrankungen	78 (30,7)	70 (28,1)	1,07 [0,81; 1,41]; 0,51	118 (42,3)	103 (37,1)	1,13 [0,92; 1,39]; 0,21	196 (36,8)	173 (32,8)	1,11 [0,94; 1,31]; 0,22
Covid-19	15 (5,9)	12 (4,8)	1,04 [0,45; 2,40]; 0,61	24 (8,6)	25 (9,0)	0,93 [0,55; 1,60]; 0,82	39 (7,3)	37 (7,0)	0,96 [0,61; 1,51]; 0,87
Nasopharyngitis	-	-	-	-	-	-	12 (2,3)	11 (2,1)	1,11 [0,50; 2,45]; 0,79
Orale Candidose	-	-	-	5 (1,8)	14 (5,0)	0,43 [0,17; 1,13]; 0,03	8 (1,5)	17 (3,2)	0,58 [0,27; 1,24]; 0,16
Pneumonie	12 (4,7)	11 (4,4)	1,10 [0,48; 2,52]; 0,79	15 (5,4)	14 (5,0)	1,05 [0,51; 2,16]; 0,86	27 (5,1)	25 (4,7)	1,08 [0,63; 1,85]; 0,79
Harnwegsinfektion	-	-	-	17 (6,1)	9 (3,2)	1,81 [0,84; 3,89]; 0,11	24 (4,5)	15 (2,8)	1,53 [0,83; 2,82]; 0,17
Verletzung, Vergiftung u. durch Eingriffe bedingte Komplikationen	31 (12,2)	15 (6,0)	1,61 [0,88; 2,94]; 0,02	50 (17,9)	41 (14,7)	1,22 [0,83; 1,79]; 0,30	81 (15,2)	56 (10,6)	1,32 [0,96; 1,82]; 0,09
Sturz	-	-	-	12 (4,3)	9 (3,2)	1,30 [0,56; 3,02]; 0,51	18 (3,4)	12 (2,3)	1,39 [0,69; 2,80]; 0,36

UE <i>MedDRA- Systemorganklasse Preferred Term</i>	Studie GLOW			Studie SPOTLIGHT			Meta-Analyse ¹⁾		
	Zolbetuximab + CAPOX N = 254 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + CAPOX N = 249 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 279 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + mFOLFOX6 N = 278 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	Zolbetuximab + Chemotherapie N = 533 <i>Personen mit Ereignis, n (%)⁴⁾</i>	Placebo + Chemotherapie N = 527 <i>Personen mit Ereignis, n (%)⁴⁾</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾
Reaktion im Zshg. mit einer Infusion	11 (4,3)	2 (0,8)	2,72 [0,95; 7,81]; 0,01	-	-	-	18 (3,4)	7 (1,3)	1,90 [0,86; 4,19]; 0,11
Untersuchungen	154 (60,6)	152 (61,0)	0,97 [0,85; 1,11]; 0,90	184 (65,9)	175 (62,9)	1,09 [0,97; 1,22]; 0,44	338 (63,4)	327 (62,0)	1,04 [0,95; 1,13]; 0,42
ALT erhöht	48 (18,9)	53 (21,3)	0,88 [0,62; 1,24]; 0,47	35 (12,5)	50 (18,0)	0,72 [0,47; 1,08]; 0,08	83 (15,6)	103 (19,5)	0,81 [0,62; 1,05]; 0,11
AST erhöht	63 (24,8)	75 (30,1)	0,81 [0,61; 1,08]; 0,17	50 (17,9)	47 (16,9)	1,08 [0,75; 1,56]; 0,73	113 (21,2)	122 (23,1)	0,90 [0,72; 1,13]; 0,37
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	14 (5,5)	20 (8,0)	0,71 [0,35; 1,46]; 0,22	21 (7,5)	26 (9,4)	0,79 [0,44; 1,41]; 0,44	35 (6,6)	46 (8,7)	0,76 [0,48; 1,19]; 0,22
Bilirubin im Blut erhöht	24 (9,4)	23 (9,2)	0,95 [0,54; 1,65]; 0,95	7 (2,5)	15 (5,4)	0,51 [0,21; 1,22]; 0,08	31 (5,8)	38 (7,2)	0,79 [0,49; 1,27]; 0,33
Kreatinin im Blut erhöht	-	-	-	-	-	-	16 (3,0)	11 (2,1)	1,45 [0,68; 3,11]; 0,34
Elektrokardiogramm QT verlängert	-	-	-	-	-	-	15 (2,8)	12 (2,3)	1,16 [0,55; 2,46]; 0,69
Gamma-Glutamyl- transferase erhöht	9 (3,5)	10 (4,0)	0,81 [0,33; 1,97]; 0,73	-	-	-	17 (3,2)	18 (3,4)	0,86 [0,44; 1,67]; 0,65
Lymphozytenzahl erniedrigt	-	-	-	-	-	-	14 (2,6)	10 (1,9)	1,27 [0,58; 2,77]; 0,55
Neutrophilenzahl erniedrigt	71 (28,0)	59 (23,7)	1,14 [0,86; 1,51]; 0,25	96 (34,4)	91 (32,7)	1,12 [0,91; 1,38]; 0,62	167 (31,3)	150 (28,5)	1,13 [0,95; 1,33]; 0,16
Thrombozytenzahl vermindert	61 (24,0)	62 (24,9)	0,96 [0,71; 1,31]; 0,82	41 (14,7)	49 (17,6)	0,85 [0,58; 1,25]; 0,37	102 (19,1)	111 (21,1)	0,92 [0,72; 1,16]; 0,47
Gewicht erniedrigt	51 (20,1)	25 (10,0)	1,89 [1,21; 2,97]; 0,002	57 (20,4)	56 (20,1)	1,01 [0,73; 1,40]; 0,94	108 (20,3)	81 (15,4)	1,26 [0,96; 1,64]; 0,09

UE <i>MedDRA- Systemorganklasse Preferred Term</i>	Studie GLOW			Studie SPOTLIGHT			Meta-Analyse ¹⁾		
	Zolbetuximab + CAPOX N = 254 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + CAPOX N = 249 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 279 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + mFOLFOX6 N = 278 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	Zolbetuximab + Chemotherapie N = 533 <i>Personen mit Ereignis, n (%)⁴⁾</i>	Placebo + Chemotherapie N = 527 <i>Personen mit Ereignis, n (%)⁴⁾</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾
Gewicht erhöht	-	-	-	-	-	-	14 (2,6)	14 (2,7)	1,09 [0,52; 2,30]; 0,83
Leukozytenzahl erniedrigt	51 (20,1)	40 (16,1)	1,20 [0,84; 1,72]; 0,21	51 (18,3)	46 (16,5)	1,11 [0,80; 1,54]; 0,52	102 (19,1)	86 (16,3)	1,15 [0,90; 1,46]; 0,27
Stoffwechsel- u. Ernährungsstörungen	155 (61,0)	141 (56,6)	1,08 [0,94; 1,25]; 0,28	195 (69,9)	163 (58,6)	1,19 [1,05; 1,34]; 0,006	350 (65,7)	304 (57,7)	1,14 [1,04; 1,25]; 0,01
Appetit vermindert	105 (41,3)	86 (34,5)	1,18 [0,94; 1,48]; 0,11	136 (48,7)	97 (34,9)	1,38 [1,12; 1,68]; 0,001	241 (45,2)	183 (34,7)	1,29 [1,11; 1,50]; 0,001
Dehydratation	-	-	-	11 (3,9)	9 (3,2)	1,13 [0,47; 2,70]; 0,65	17 (3,2)	13 (2,5)	1,18 [0,59; 2,39]; 0,64
Hyperglykämie	-	-	-	15 (5,4)	12 (4,3)	1,22 [0,56; 2,64]; 0,55	18 (3,4)	18 (3,4)	1,10 [0,55; 2,18]; 0,80
Hyperkaliämie	-	-	-	-	-	-	13 (2,4)	4 (0,8)	2,10 [0,80; 5,50]; 0,13
Hypoalbuminämie	57 (22,4)	35 (14,1)	1,51 [1,03; 2,21]; 0,01	46 (16,5)	18 (6,5)	2,32 [1,38; 3,90]; 0,0002	103 (19,3)	53 (10,1)	1,75 [1,29; 2,39]; 0,0004
Hypokalzämie	13 (5,1)	12 (4,8)	0,93 [0,41; 2,1]; 0,84	31 (11,1)	9 (3,2)	2,79 [1,39; 5,59]; 0,0003	44 (8,3)	21 (4,0)	1,75 [1,03; 2,98]; 0,04
Hypokaliämie	37 (14,6)	38 (15,3)	1,0 [0,64; 1,55]; 0,87	51 (18,3)	42 (15,1)	1,18 [0,81; 1,71]; 0,34	88 (16,5)	80 (15,2)	1,10 [0,83; 1,46]; 0,52
Hypomagnesiämie	-	-	-	13 (4,7)	11 (4,0)	1,17 [0,54; 2,55]; 0,68	17 (3,2)	16 (3,0)	1,08 [0,56; 2,07]; 0,82
Hyponatriämie	16 (6,3)	18 (7,2)	0,90 [0,47; 1,70]; 0,69	15 (5,4)	12 (4,3)	1,13 [0,52; 2,45]; 0,55	31 (5,8)	30 (5,7)	0,98 [0,60; 1,61]; 0,95
Hypophosphatämie	-	-	-	18 (6,5)	14 (5,0)	1,31 [0,64; 2,69]; 0,48	26 (4,9)	21 (4,0)	1,24 [0,69; 2,20]; 0,47

UE <i>MedDRA- Systemorganklasse Preferred Term</i>	Studie GLOW			Studie SPOTLIGHT			Meta-Analyse ¹⁾		
	Zolbetuximab + CAPOX N = 254 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + CAPOX N = 249 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 279 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + mFOLFOX6 N = 278 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	Zolbetuximab + Chemotherapie N = 533 <i>Personen mit Ereignis, n (%)⁴⁾</i>	Placebo + Chemotherapie N = 527 <i>Personen mit Ereignis, n (%)⁴⁾</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾
Hypoproteinämie	-	-	-	-	-	-	12 (2,3)	7 (1,3)	1,38 [0,58; 3,29]; 0,47
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- u. Knochenerkrankungen	37 (14,6)	52 (20,9)	0,70 [0,48; 1,03]; 0,07	85 (30,5)	93 (33,5)	0,87 [0,68; 1,11]; 0,43	122 (22,9)	145 (27,5)	0,82 [0,67; 1,01]; 0,06
Arthralgie	-	-	-	22 (7,9)	25 (9,0)	0,86 [0,49; 1,50]; 0,64	28 (5,3)	32 (6,1)	0,86 [0,52; 1,40]; 0,53
Rückenschmerzen	10 (3,9)	20 (8,0)	0,53 [0,25; 1,12]; 0,06	36 (12,9)	34 (12,2)	1,03 [0,67; 1,59]; 0,84	46 (8,6)	54 (10,2)	0,87 [0,60; 1,27]; 0,46
Knochenschmerzen	-	-	-	-	-	-	2 (0,4)	11 (2,1)	0,39 [0,13; 1,17]; 0,09
Muskuläre Schwäche	-	-	-	-	-	-	11 (2,1)	7 (1,3)	1,31 [0,51; 3,34]; 0,57
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	-	-	-	10 (3,6)	8 (2,9)	1,23 [0,51; 3,00]; 0,64	11 (2,1)	10 (1,9)	1,10 [0,48; 2,52]; 0,83
Myalgie	-	-	-	12 (4,3)	13 (4,7)	0,92 [0,43; 1,96]; 0,78	14 (2,6)	20 (3,8)	0,76 [0,40; 1,44]; 0,39
Schmerz in einer Extremität	-	-	-	10 (3,6)	15 (5,4)	0,69 [0,32; 1,48]; 0,30	16 (3,0)	21 (4,0)	0,76 [0,41; 1,44]; 0,40

UE <i>MedDRA- Systemorganklasse Preferred Term</i>	Studie GLOW			Studie SPOTLIGHT			Meta-Analyse ¹⁾		
	Zolbetuximab + CAPOX N = 254 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + CAPOX N = 249 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 279 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + mFOLFOX6 N = 278 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	Zolbetuximab + Chemotherapie N = 533 <i>Personen mit Ereignis, n (%)⁴⁾</i>	Placebo + Chemotherapie N = 527 <i>Personen mit Ereignis, n (%)⁴⁾</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾
Gutartige, bösartige u. unspezifische Neubil- dungen (einschl. Zysten u. Polypen)	14 (5,5)	20 (8,0)	0,68 [0,35; 1,33]; 0,24	24 (8,6)	24 (8,6)	0,96 [0,55; 1,69]; 1,00	38 (7,1)	44 (8,3)	0,84 [0,54; 1,28]; 0,41
Progression einer bösartigen Neubildung	10 (3,9)	13 (5,2)	0,78 [0,36; 1,71]; 0,46	10 (3,6)	12 (4,3)	0,82 [0,36; 1,90]; 0,66	20 (3,8)	25 (4,7)	0,80 [0,45; 1,42]; 0,45
Erkrankungen d. Nervensystems	140 (55,1)	144 (57,8)	0,95 [0,82; 1,11]; 0,55	210 (75,3)	210 (75,5)	0,95 [0,87; 1,04]; 0,90	350 (65,7)	354 (67,2)	0,95 [0,88; 1,03]; 0,22
Schwindelgefühl	14 (5,5)	12 (4,8)	1,17 [0,54; 2,52]; 0,68	37 (13,3)	28 (10,1)	1,29 [0,81; 2,05]; 0,24	51 (9,6)	40 (7,6)	1,25 [0,84; 1,87]; 0,27
Dysästhesie	-	-	-	8 (2,9)	13 (4,7)	0,61 [0,26; 1,44]; 0,25	15 (2,8)	18 (3,4)	0,80 [0,41; 1,57]; 0,52
Dysgeusie	18 (7,1)	12 (4,8)	1,58 [0,73; 3,43]; 0,32	44 (15,8)	40 (14,4)	1,07 [0,72; 1,59]; 0,68	62 (11,6)	52 (9,9)	1,16 [0,82; 1,65]; 0,40
Kopfschmerzen	-	-	-	34 (12,2)	35 (12,6)	0,91 [0,57; 1,46]; 0,85	42 (7,9)	43 (8,2)	0,92 [0,60; 1,41]; 0,71
Hypästhesie	31 (12,2)	30 (12,0)	1,02 [0,63; 1,64]; 0,92	11 (3,9)	11 (4,0)	1,00 [0,43; 2,29]; 0,96	42 (7,9)	41 (7,8)	1,01 [0,67; 1,53]; 0,95
Periphere Neuropathie	13 (5,1)	13 (5,2)	1,00 [0,48; 2,08]; 0,97	23 (8,2)	22 (7,9)	1,09 [0,63; 1,91]; 0,90	36 (6,8)	35 (6,6)	1,06 [0,68; 1,65]; 0,81
Neurotoxizität	14 (5,5)	19 (7,6)	0,75 [0,40; 1,43]; 0,31	12 (4,3)	12 (4,3)	1,00 [0,45; 2,22]; 0,98	26 (4,9)	31 (5,9)	0,84 [0,51; 1,39]; 0,49
Parästhesie	13 (5,1)	11 (4,4)	1,07 [0,48; 2,38]; 0,73	44 (15,8)	47 (16,9)	0,96 [0,65; 1,40]; 0,68	57 (10,7)	58 (11,0)	0,98 [0,69; 1,38]; 0,90
Periphere motorische Neuropathie	-	-	-	-	-	-	8 (1,5)	12 (2,3)	0,75 [0,32; 1,78]; 0,51

UE <i>MedDRA- Systemorganklasse Preferred Term</i>	Studie GLOW			Studie SPOTLIGHT			Meta-Analyse ¹⁾		
	Zolbetuximab + CAPOX N = 254 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + CAPOX N = 249 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 279 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + mFOLFOX6 N = 278 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	Zolbetuximab + Chemotherapie N = 533 <i>Personen mit Ereignis, n (%)⁴⁾</i>	Placebo + Chemotherapie N = 527 <i>Personen mit Ereignis, n (%)⁴⁾</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾
Periphere sensorische Neuropathie	57 (22,4)	56 (22,5)	0,99 [0,71; 1,38]; 0,96	107 (38,4)	119 (42,8)	0,88 [0,72; 1,09]; 0,28	164 (30,8)	175 (33,2)	0,91 [0,77; 1,09]; 0,30
Psychiatrische Erkrankungen	35 (13,8)	27 (10,8)	1,24 [0,77; 2,02]; 0,34	51 (18,3)	44 (15,8)	1,08 [0,74; 1,57]; 0,48	86 (16,1)	71 (13,5)	1,14 [0,84; 1,53]; 0,40
Angst	-	-	-	14 (5,0)	8 (2,9)	1,39 [0,61; 3,17]; 0,20	16 (3,0)	13 (2,5)	1,12 [0,55; 2,31]; 0,75
Depression	-	-	-	10 (3,6)	9 (3,2)	1,08 [0,45; 2,61]; 0,84	14 (2,6)	11 (2,1)	1,13 [0,54; 2,38]; 0,74
Schlaflosigkeit	28 (11,0)	18 (7,2)	1,53 [0,85; 2,73]; 0,14	31 (11,1)	25 (9,0)	1,18 [0,71; 1,97]; 0,44	59 (11,1)	43 (8,2)	1,32 [0,90; 1,94]; 0,15
Erkrankungen d. Nieren u. Harnwege	23 (9,1)	21 (8,4)	1,11 [0,61; 2,01]; 0,79	41 (14,7)	35 (12,6)	1,13 [0,74; 1,73]; 0,47	64 (12,0)	56 (10,6)	1,12 [0,79; 1,59]; 0,51
Dysurie	-	-	-	5 (1,8)	12 (4,3)	0,51 [0,19; 1,39]; 0,08	6 (1,1)	14 (2,7)	0,53 [0,22; 1,26]; 0,15
Hämaturie	-	-	-	10 (3,6)	9 (3,2)	1,04 [0,45; 2,44]; 0,82	13 (2,4)	11 (2,1)	1,13 [0,54; 2,39]; 0,75
Proteinurie	-	-	-	11 (3,9)	6 (2,2)	1,52 [0,60; 3,87]; 0,22	17 (3,2)	10 (1,9)	1,49 [0,70; 3,17]; 0,30
Erkrankungen d. Geschlechtsorgane u. d. Brustdrüse	-	-	-	6 (2,2)	13 (4,7)	0,54 [0,22; 1,37]; 0,10	12 (2,3)	21 (4,0)	0,65 [0,32; 1,32]; 0,24

UE <i>MedDRA- Systemorganklasse Preferred Term</i>	Studie GLOW			Studie SPOTLIGHT			Meta-Analyse ¹⁾		
	Zolbetuximab + CAPOX N = 254 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + CAPOX N = 249 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 279 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + mFOLFOX6 N = 278 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	Zolbetuximab + Chemotherapie N = 533 <i>Personen mit Ereignis, n (%)⁴⁾</i>	Placebo + Chemotherapie N = 527 <i>Personen mit Ereignis, n (%)⁴⁾</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾
Erkrankungen d. Atem- wege, d. Brustraums u. Mediastinums	57 (22,4)	63 (25,3)	0,86 [0,62; 1,18]; 0,46	110 (39,4)	114 (41,0)	0,93 [0,76; 1,13]; 0,69	167 (31,3)	177 (33,6)	0,91 [0,77; 1,07]; 0,26
Husten	12 (4,7)	15 (6,0)	0,84 [0,40; 1,76]; 0,54	30 (10,8)	30 (10,8)	1,03 [0,64; 1,68]; 0,97	42 (7,9)	45 (8,5)	0,97 [0,65; 1,46]; 0,88
Dyspnoe	15 (5,9)	13 (5,2)	1,14 [0,55; 2,39]; 0,74	21 (7,5)	33 (11,9)	0,67 [0,39; 1,14]; 0,08	36 (6,8)	46 (8,7)	0,80 [0,52; 1,24]; 0,32
Epistaxis	-	-	-	14 (5,0)	26 (9,4)	0,57 [0,31; 1,05]; 0,05	15 (2,8)	30 (5,7)	0,56 [0,31; 0,98]; 0,04
Schluckauf	11 (4,3)	7 (2,8)	1,33 [0,51; 3,46]; 0,36	17 (6,1)	12 (4,3)	1,44 [0,70; 2,97]; 0,36	28 (5,3)	19 (3,6)	1,40 [0,79; 2,49]; 0,25
Schmerzen im Oropharynx	-	-	-	3 (1,1)	14 (5,0)	0,29 [0,09; 0,87]; 0,01	5 (0,9)	16 (3,0)	0,41 [0,16; 1,05]; 0,06
Pleuraerguss	-	-	-	-	-	-	9 (1,7)	14 (2,7)	0,73 [0,33; 1,62]; 0,44
Husten mit Auswurf	-	-	-	13 (4,7)	8 (2,9)	1,52 [0,61; 3,81]; 0,26	17 (3,2)	15 (2,8)	1,12 [0,54; 2,36]; 0,76
Lungenembolie	6 (2,4)	11 (4,4)	0,58 [0,20; 1,67]; 0,20	17 (6,1)	12 (4,3)	1,41 [0,70; 2,85]; 0,33	23 (4,3)	23 (4,4)	1,07 [0,60; 1,93]; 0,82
Rhinorrhoe	-	-	-	10 (3,6)	6 (2,2)	1,38 [0,52; 3,68]; 0,32	13 (2,4)	8 (1,5)	1,35 [0,58; 3,12]; 0,49

UE <i>MedDRA- Systemorganklasse Preferred Term</i>	Studie GLOW			Studie SPOTLIGHT			Meta-Analyse ¹⁾		
	Zolbetuximab + CAPOX N = 254 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + CAPOX N = 249 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 279 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + mFOLFOX6 N = 278 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	Zolbetuximab + Chemotherapie N = 533 <i>Personen mit Ereignis, n (%)⁴⁾</i>	Placebo + Chemotherapie N = 527 <i>Personen mit Ereignis, n (%)⁴⁾</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾
Erkrankungen d. Haut u. d. Unterhaut- zellgewebes	86 (33,9)	74 (29,7)	1,14 [0,89; 1,48]; 0,31	128 (45,9)	118 (42,4)	1,07 [0,88; 1,29]; 0,43	214 (40,2)	192 (36,4)	1,10 [0,94; 1,28]; 0,24
Alopezie	-	-	-	21 (7,5)	21 (7,6)	0,94 [0,50; 1,75]; 0,97	28 (5,3)	26 (4,9)	1,01 [0,59; 1,73]; 0,97
Trockene Haut	-	-	-	22 (7,9)	13 (4,7)	1,59 [0,79; 3,20]; 0,11	25 (4,7)	14 (2,7)	1,61 [0,85; 3,05]; 0,14
Erythem	-	-	-	7 (2,5)	10 (3,6)	0,91 [0,35; 2,38]; 0,45	10 (1,9)	13 (2,5)	0,93 [0,42; 2,08]; 0,86
Hyperhidrosis	-	-	-	-	-	-	11 (2,1)	6 (1,1)	1,60 [0,57; 4,47]; 0,37
Palmar-plantares Erythrodyssäthesie- Syndrom	43 (16,9)	49 (19,7)	0,88 [0,61; 1,28]; 0,42	25 (9,0)	22 (7,9)	1,03 [0,59; 1,81]; 0,65	68 (12,8)	71 (13,5)	0,93 [0,68; 1,26]; 0,62
Pruritus	10 (3,9)	8 (3,2)	1,14 [0,49; 2,66]; 0,67	24 (8,6)	26 (9,4)	1,09 [0,59; 2,01]; 0,73	34 (6,4)	34 (6,5)	1,11 [0,67; 1,82]; 0,69
Ausschlag	-	-	-	18 (6,5)	23 (8,3)	0,88 [0,47; 1,63]; 0,41	25 (4,7)	29 (5,5)	0,92 [0,53; 1,57]; 0,75
Ausschlag makulo- papulös	-	-	-	8 (2,9)	15 (5,4)	0,57 [0,25; 1,31]; 0,14	13 (2,4)	22 (4,2)	0,63 [0,32; 1,22]; 0,17
Haut- hyperpigmentierung	-	-	-	-	-	-	5 (0,9)	10 (1,9)	0,64 [0,24; 1,73]; 0,38
Urtikaria	-	-	-	4 (1,4)	10 (3,6)	0,51 [0,19; 1,41]; 0,11	9 (1,7)	10 (1,9)	0,87 [0,36; 2,07]; 0,74

UE <i>MedDRA- Systemorganklasse Preferred Term</i>	Studie GLOW			Studie SPOTLIGHT			Meta-Analyse ¹⁾		
	Zolbetuximab + CAPOX N = 254 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + CAPOX N = 249 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 279 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + mFOLFOX6 N = 278 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	Zolbetuximab + Chemotherapie N = 533 <i>Personen mit Ereignis, n (%)⁴⁾</i>	Placebo + Chemotherapie N = 527 <i>Personen mit Ereignis, n (%)⁴⁾</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾
Gefäßerkrankungen	53 (20,9)	30 (12,0)	1,68 [1,10; 2,55]; 0,01	82 (29,4)	68 (24,5)	1,21 [0,92; 1,58]; 0,17	135 (25,3)	98 (18,6)	1,33 [1,06; 1,67]; 0,01
Tiefe Venenthrombose	-	-	-	14 (5,0)	12 (4,3)	1,20 [0,57; 2,51]; 0,68	21 (3,9)	13 (2,5)	1,44 [0,74; 2,80]; 0,28
Flush	-	-	-	-	-	-	11 (2,1)	5 (0,9)	1,83 [0,67; 4,99]; 0,24
Hypertonie	15 (5,9)	7 (2,8)	1,28 [0,47; 3,49]; 0,10	33 (11,8)	22 (7,9)	1,48 [0,88; 2,50]; 0,11	48 (9,0)	29 (5,5)	1,44 [0,90; 2,28]; 0,13
Hypotonie	15 (5,9)	8 (3,2)	1,79 [0,74; 4,33]; 0,14	14 (5,0)	15 (5,4)	1,01 [0,48; 2,14]; 0,84	29 (5,4)	23 (4,4)	1,28 [0,72; 2,27]; 0,39

¹⁾ Basierend auf fixen Effekten, es wurde keine Heterogenität festgestellt.

²⁾ Schätzung nach stratifizierter Logit-Methode mit Nullzellenkorrektur, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung („Region“ (Asien; Nicht-Asien), „Anzahl der Organe mit Metastasen“ (0–2; ≥ 3), „Vorherige Gastrektomie“ (ja; nein)).

³⁾ Zweiseitiger p-Wert basierend auf stratifiziertem Cochrane-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung.

⁴⁾ Die Prozentwerte wurden selbst berechnet.

⁵⁾ Definiert als UE von besonderem Interesse.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mFOLFOX6: modifiziertes FOLFOX-6-Schema (Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure); RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwere unerwünschte Ereignisse

Tabelle 5: 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) sowie Meta-Analyse der beiden Studien, Sicherheitspopulation

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) <i>MedDRA- Systemorganklasse Preferred Term</i>	Studie GLOW			Studie SPOTLIGHT			Meta-Analyse ¹⁾		
	Zolbetuximab + CAPOX N = 254 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + CAPOX N = 249 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 279 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + mFOLFOX6 N = 278 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	Zolbetuximab + Chemotherapie N = 533 <i>Personen mit Ereignis, n (%)⁴⁾</i>	Placebo + Chemotherapie N = 527 <i>Personen mit Ereignis, n (%)⁴⁾</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾
Erkrankungen d. Blutes u. d. Lymphsystems	51 (20,1)	44 (17,7)	1,13 [0,79; 1,61]; 0,48	100 (35,8)	90 (32,4)	1,06 [0,84; 1,33]; 0,39	151 (28,3)	134 (25,4)	1,08 [0,89; 1,31]; 0,45
Anämie ⁵⁾	29 (11,4)	28 (11,2)	1,01 [0,62; 1,64]; 0,93	24 (8,6)	26 (9,4)	0,88 [0,51; 1,51]; 0,76	53 (9,9)	54 (10,2)	0,95 [0,66; 1,36]; 0,77
Neutropenie ⁵⁾	18 (7,1)	7 (2,8)	2,03 [0,84; 4,94]; 0,03	79 (28,3)	65 (23,4)	1,17 [0,89; 1,54]; 0,18	97 (18,2)	72 (13,7)	1,23 [0,94; 1,60]; 0,13
Thrombozytopenie	-	-	-	-	-	-	11 (2,1)	11 (2,1)	1,02 [0,46; 2,26]; 0,97
Erkrankungen d. Gastrointestinaltrakts	75 (29,5)	62 (24,9)	1,18 [0,88; 1,58]; 0,24	102 (36,6)	56 (20,1)	1,79 [1,35; 2,37]; < 0,0001	177 (33,2)	118 (22,4)	1,47 [1,20; 1,80]; 0,0002
Abdominalschmerz ⁵⁾	-	-	-	14 (5,0)	7 (2,5)	1,78 [0,69; 4,57]; 0,12	15 (2,8)	11 (2,1)	1,27 [0,57; 2,84]; 0,57
Aszites	-	-	-	-	-	-	6 (1,1)	11 (2,1)	0,64 [0,25; 1,63]; 0,35
Diarrhö	15 (5,9)	18 (7,2)	0,82 [0,42; 1,62]; 0,53	12 (4,3)	10 (3,6)	1,31 [0,56; 3,09]; 0,67	27 (5,1)	28 (5,3)	0,98 [0,58; 1,67]; 0,95
Darmobstruktion	-	-	-	-	-	-	10 (1,9)	7 (1,3)	1,26 [0,51; 3,09]; 0,62
Übelkeit ⁵⁾	22 (8,7)	6 (2,4)	2,59 [1,15; 5,84]; 0,0022	45 (16,1)	19 (6,8)	2,15 [1,29; 3,57]; 0,0006	67 (12,6)	25 (4,7)	2,26 [1,47; 3,49]; 0,0002
Erbrechen ⁵⁾	31 (12,2)	9 (3,6)	2,78 [1,40; 5,51]; 0,0004	45 (16,1)	17 (6,1)	2,42 [1,44; 4,08]; 0,0001	76 (14,3)	26 (4,9)	2,55 [1,68; 3,86]; < 0,0001

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) <i>MedDRA- Systemorganklasse Preferred Term</i>	Studie GLOW			Studie SPOTLIGHT			Meta-Analyse ¹⁾		
	Zolbetuximab + CAPOX N = 254 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + CAPOX N = 249 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 279 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + mFOLFOX6 N = 278 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	Zolbetuximab + Chemotherapie N = 533 <i>Personen mit Ereignis, n (%)⁴⁾</i>	Placebo + Chemotherapie N = 527 <i>Personen mit Ereignis, n (%)⁴⁾</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾
Allg. Erkrankungen u. Beschwerden am Verabreichungsort	25 (9,8)	19 (7,6)	1,27 [0,70; 2,31]; 0,38	48 (17,2)	33 (11,9)	1,41 [0,94; 2,11]; 0,07	73 (13,7)	52 (9,9)	1,36 [0,97; 1,90]; 0,07
Asthenie	-	-	-	21 (7,5)	7 (2,5)	2,32 [1,04; 5,18]; 0,01	28 (5,3)	10 (1,9)	2,13 [1,08; 4,20]; 0,03
Ermüdung	-	-	-	18 (6,5)	15 (5,4)	1,20 [0,58; 2,51]; 0,60	25 (4,7)	24 (4,6)	1,05 [0,59; 1,87]; 0,88
Erkrankungen d. Leber u. d. Gallenblase	-	-	-	9 (3,2)	10 (3,6)	0,92 [0,37; 2,26]; 0,81	18 (3,4)	19 (3,6)	0,99 [0,51; 1,91]; 0,97
Infektionen u. para- sitäre Erkrankungen	27 (10,6)	32 (12,9)	0,92 [0,51; 1,64]; 0,47	29 (10,4)	26 (9,4)	1,11 [0,67; 1,83]; 0,70	56 (10,5)	58 (11,0)	1,02 [0,70; 1,49]; 0,91
Pneumonie	-	-	-	-	-	-	14 (2,6)	15 (2,8)	0,88 [0,43; 1,84]; 0,74
Verletzung, Vergiftung u. durch Eingriffe bedingte Komplikationen	-	-	-	14 (5,0)	8 (2,9)	1,59 [0,68; 3,75]; 0,19	20 (3,8)	10 (1,9)	1,70 [0,83; 3,48]; 0,15
Untersuchungen	57 (22,4)	55 (22,1)	0,98 [0,71; 1,36]; 0,89	94 (33,7)	87 (31,3)	1,12 [0,89; 1,40]; 0,51	151 (28,3)	142 (26,9)	1,07 [0,89; 1,29]; 0,47
ALT erhöht	-	-	-	2 (0,7)	10 (3,6)	0,38 [0,10; 1,46]; 0,02	4 (0,8)	17 (3,2)	0,35 [0,13; 0,95]; 0,04
AST erhöht	-	-	-	-	-	-	10 (1,9)	16 (3,0)	0,75 [0,33; 1,70]; 0,49
Neutrophilenzahl erniedrigt	26 (10,2)	24 (9,6)	1,02 [0,60; 1,72]; 0,79	69 (24,7)	69 (24,8)	1,04 [0,80; 1,36]; 0,99	95 (17,8)	93 (17,6)	1,04 [0,82; 1,31]; 0,77
Leukozytenzahl erniedrigt	5 (2,0)	10 (4,0)	0,53 [0,18; 1,54]; 0,19	8 (2,9)	16 (5,8)	0,61 [0,27; 1,38]; 0,10	13 (2,4)	26 (4,9)	0,58 [0,30; 1,11]; 0,10

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) <i>MedDRA- Systemorganklasse Preferred Term</i>	Studie GLOW			Studie SPOTLIGHT			Meta-Analyse ¹⁾		
	Zolbetuximab + CAPOX N = 254 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + CAPOX N = 249 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 279 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + mFOLFOX6 N = 278 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	Zolbetuximab + Chemotherapie N = 533 <i>Personen mit Ereignis, n (%)⁴⁾</i>	Placebo + Chemotherapie N = 527 <i>Personen mit Ereignis, n (%)⁴⁾</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾
Thrombozytenzahl vermindert	19 (7,5)	21 (8,4)	0,82 [0,43; 1,54]; 0,70	-	-	-	22 (4,1)	27 (5,1)	0,78 [0,44; 1,38]; 0,39
Stoffwechsel- u. Ernährungsstörungen	41 (16,1)	33 (13,3)	1,19 [0,78; 1,83]; 0,34	66 (23,7)	35 (12,6)	1,74 [1,18; 2,56]; 0,0008	107 (20,1)	68 (12,9)	1,47 [1,10; 1,96]; 0,01
Appetit vermindert	17 (6,7)	4 (1,6)	3,25 [1,27; 8,34]; 0,0033	17 (6,1)	9 (3,2)	1,60 [0,66; 3,89]; 0,11	34 (6,4)	13 (2,5)	2,23 [1,17; 4,26]; 0,01
Hypalbuminämie	-	-	-	12 (4,3)	2 (0,7)	3,74 [1,01; 13,80]; 0,01	20 (3,8)	6 (1,1)	2,17 [0,94; 5,04]; 0,07
Hypokaliämie	14 (5,5)	17 (6,8)	0,86 [0,42; 1,76]; 0,56	16 (5,7)	10 (3,6)	1,27 [0,59; 2,77]; 0,26	30 (5,6)	27 (5,1)	1,03 [0,61; 1,74]; 0,92
Hyponatriämie	-	-	-	-	-	-	10 (1,9)	12 (2,3)	0,76 [0,34; 1,72]; 0,51
Hypophosphatämie	-	-	-	-	-	-	11 (2,1)	9 (1,7)	1,17 [0,52; 2,66]; 0,71
Gutartige, bösartige u. unspezifische Neub- ildungen (einschl. Zysten u. Polypen)	11 (4,3)	16 (6,4)	0,73 [0,35; 1,53]; 0,27	15 (5,4)	18 (6,5)	0,84 [0,42; 1,67]; 0,59	26 (4,9)	34 (6,5)	0,79 [0,48; 1,30]; 0,35
Progression einer bösartigen Neubildung	10 (3,9)	13 (5,2)	0,78 [0,36; 1,71]; 0,46	10 (3,6)	12 (4,3)	0,82 [0,36; 1,90]; 0,66	20 (3,8)	25 (4,7)	0,80 [0,45; 1,42]; 0,45
Erkrankungen d. Nervensystems	11 (4,3)	14 (5,6)	0,81 [0,37; 1,77]; 0,52	37 (13,3)	33 (11,9)	1,11 [0,72; 1,73]; 0,61	48 (9,0)	47 (8,9)	1,03 [0,70; 1,51]; 0,88
Periphere sensorische Neuropathie	-	-	-	12 (4,3)	15 (5,4)	0,93 [0,42; 2,04]; 0,56	13 (2,4)	21 (4,0)	0,76 [0,38; 1,51]; 0,44
Erkrankungen d. Nieren u. Harnwege	-	-	-	-	-	-	14 (2,6)	9 (1,7)	1,30 [0,59; 2,89]; 0,52

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) <i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	Studie GLOW			Studie SPOTLIGHT			Meta-Analyse ¹⁾		
	Zolbetuximab + CAPOX N = 254 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + CAPOX N = 249 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 279 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + mFOLFOX6 N = 278 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	Zolbetuximab + Chemotherapie N = 533 <i>Personen mit Ereignis, n (%)⁴⁾</i>	Placebo + Chemotherapie N = 527 <i>Personen mit Ereignis, n (%)⁴⁾</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾
Erkrankungen d. Atemwege, d. Brustraums u. Mediastinums	11 (4,3)	22 (8,8)	0,55 [0,26; 1,16]; 0,04	18 (6,5)	16 (5,8)	1,13 [0,58; 2,21]; 0,74	29 (5,4)	38 (7,2)	0,82 [0,50; 1,35]; 0,43
Dyspnoe	-	-	-	-	-	-	4 (0,8)	12 (2,3)	0,47 [0,18; 1,21]; 0,12
Lungenembolie	-	-	-	-	-	-	13 (2,4)	15 (2,8)	0,88 [0,40; 1,94]; 0,76
Erkrankungen d. Haut u. d. Unterhautzellgewebes	9 (3,5)	10 (4,0)	0,89 [0,36; 2,18]; 0,78	-	-	-	14 (2,6)	14 (2,7)	0,98 [0,47; 2,02]; 0,95
Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom	-	-	-	-	-	-	7 (1,3)	11 (2,1)	0,70 [0,28; 1,71]; 0,43
Gefäßerkrankungen	12 (4,7)	5 (2,0)	1,93 [0,69; 5,39]; 0,10	24 (8,6)	13 (4,7)	1,79 [0,95; 3,39]; 0,06	36 (6,8)	18 (3,4)	1,83 [1,06; 3,14]; 0,03
Hypertonie	-	-	-	15 (5,4)	10 (3,6)	1,43 [0,68; 3,03]; 0,30	21 (3,9)	13 (2,5)	1,42 [0,73; 2,77]; 0,30

¹⁾ Basierend auf fixen Effekten, es wurde keine Heterogenität festgestellt.

²⁾ Schätzung nach stratifizierter Logit-Methode mit Nullzellenkorrektur, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung („Region“ (Asien; Nicht-Asien), „Anzahl der Organe mit Metastasen“ (0–2; ≥ 3), „Vorherige Gastrektomie“ (ja; nein)).

³⁾ Zweiseitiger p-Wert basierend auf stratifiziertem Cochrane-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung.

⁴⁾ Die Prozentwerte wurden selbst berechnet.

⁵⁾ Definiert als UE von besonderem Interesse.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mFOLFOX6: modifiziertes FOLFOX-6-Schema (Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure); RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 6: 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) sowie Meta-Analyse der beiden Studien, Sicherheitspopulation

SUE <i>MedDRA- Systemorganklasse Preferred Term</i>	Studie GLOW			Studie SPOTLIGHT			Meta-Analyse ¹⁾		
	Zolbetuximab + CAPOX N = 254 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + CAPOX N = 249 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 279 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + mFOLFOX6 N = 278 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	Zolbetuximab + Chemotherapie N = 533 <i>Personen mit Ereignis, n (%)⁴⁾</i>	Placebo + Chemotherapie N = 527 <i>Personen mit Ereignis, n (%)⁴⁾</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾
Erkrankungen d. Blutes u. d. Lymphsystems	12 (4,7)	15 (6,0)	0,84 [0,41; 1,74]; 0,52	17 (6,1)	9 (3,2)	1,55 [0,71; 3,39]; 0,11	29 (5,4)	24 (4,6)	1,11 [0,65; 1,89]; 0,69
Anämie	-	-	-	-	-	-	10 (1,9)	10 (1,9)	1,08 [0,45; 2,60]; 0,86
Neutropenie ⁵⁾	-	-	-	-	-	-	10 (1,9)	5 (0,9)	1,66 [0,63; 4,40]; 0,31
Herzerkrankungen	-	-	-	-	-	-	8 (1,5)	11 (2,1)	0,85 [0,35; 2,05]; 0,71
Erkrankungen d. Gastrointestinaltrakts	57 (22,4)	53 (21,3)	1,08 [0,77; 1,52]; 0,71	55 (19,7)	44 (15,8)	1,30 [0,90; 1,88]; 0,22	112 (21,0)	97 (18,4)	1,18 [0,92; 1,51]; 0,20
Abdominalschmerz ⁵⁾	-	-	-	-	-	-	8 (1,5)	16 (3,0)	0,61 [0,28; 1,32]; 0,21
Diarrhö	7 (2,8)	10 (4,0)	0,76 [0,31; 1,91]; 0,44	-	-	-	15 (2,8)	15 (2,8)	1,02 [0,50; 2,07]; 0,95
Darmobstruktion	-	-	-	-	-	-	10 (1,9)	7 (1,3)	1,25 [0,50; 3,13]; 0,63
Übelkeit ⁵⁾	11 (4,3)	6 (2,4)	1,48 [0,53; 4,15]; 0,23	19 (6,8)	12 (4,3)	1,59 [0,77; 3,25]; 0,19	30 (5,6)	18 (3,4)	1,55 [0,86; 2,79]; 0,14
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	-	-	-	-	-	-	10 (1,9)	4 (0,8)	1,78 [0,60; 5,28]; 0,30
Erbrechen ⁵⁾	15 (5,9)	11 (4,4)	1,19 [0,56; 2,54]; 0,45	24 (8,6)	14 (5,0)	1,76 [0,91; 3,39]; 0,09	39 (7,3)	25 (4,7)	1,49 [0,91; 2,44]; 0,12

SUE <i>MedDRA- Systemorganklasse Preferred Term</i>	Studie GLOW			Studie SPOTLIGHT			Meta-Analyse ¹⁾		
	Zolbetuximab + CAPOX N = 254 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + CAPOX N = 249 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 279 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + mFOLFOX6 N = 278 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	Zolbetuximab + Chemotherapie N = 533 <i>Personen mit Ereignis, n (%)⁴⁾</i>	Placebo + Chemotherapie N = 527 <i>Personen mit Ereignis, n (%)⁴⁾</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾
Allg. Erkrankungen u. Beschwerden am Verabreichungsort	18 (7,1)	14 (5,6)	1,23 [0,63; 2,41]; 0,53	25 (9,0)	23 (8,3)	1,14 [0,66; 1,97]; 0,77	43 (8,1)	37 (7,0)	1,17 [0,77; 1,80]; 0,46
Fieber	-	-	-	-	-	-	12 (2,3)	9 (1,7)	1,24 [0,51; 3,03]; 0,64
Leber- u. Gallenerkrankungen	-	-	-	8 (2,9)	15 (5,4)	0,56 [0,23; 1,35]; 0,13	17 (3,2)	22 (4,2)	0,80 [0,41; 1,55]; 0,50
Infektionen u. para- sitäre Erkrankungen	26 (10,2)	23 (9,2)	1,16 [0,63; 2,13]; 0,68	33 (11,8)	25 (9,0)	1,28 [0,79; 2,09]; 0,28	59 (11,1)	48 (9,1)	1,23 [0,84; 1,81]; 0,28
Pneumonie	-	-	-	-	-	-	13 (2,4)	14 (2,7)	0,90 [0,42; 1,91]; 0,78
Verletzung, Vergiftung u. durch Eingriffe bedingte Komplikationen	-	-	-	12 (4,3)	5 (1,8)	2,04 [0,76; 5,44]; 0,09	21 (3,9)	6 (1,1)	2,37 [1,09; 5,12]; 0,03
Untersuchungen	13 (5,1)	10 (4,0)	1,15 [0,51; 2,62]; 0,53	6 (2,2)	10 (3,6)	0,69 [0,25; 1,86]; 0,31	19 (3,6)	20 (3,8)	0,93 [0,50; 1,76]; 0,83
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	18 (7,1)	15 (6,0)	1,24 [0,64; 2,41]; 0,55	15 (5,4)	9 (3,2)	1,69 [0,74; 3,85]; 0,21	33 (6,2)	24 (4,6)	1,40 [0,84; 2,35]; 0,20
Appetit vermindert	10 (3,9)	3 (1,2)	2,28 [0,79; 6,58]; 0,04	-	-	-	12 (2,3)	5 (0,9)	1,83 [0,74; 4,52]; 0,19
Hypokaliämie	-	-	-	-	-	-	11 (2,1)	8 (1,5)	1,30 [0,53; 3,17]; 0,56
Erkrankungen d. Nervensystems	-	-	-	10 (3,6)	13 (4,7)	0,77 [0,34; 1,74]; 0,52	17 (3,2)	16 (3,0)	0,99 [0,50; 1,96]; 0,98

SUE <i>MedDRA- Systemorganklasse Preferred Term</i>	Studie GLOW			Studie SPOTLIGHT			Meta-Analyse ¹⁾		
	Zolbetuximab + CAPOX N = 254 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + CAPOX N = 249 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 279 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + mFOLFOX6 N = 278 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	Zolbetuximab + Chemotherapie N = 533 <i>Personen mit Ereignis, n (%)⁴⁾</i>	Placebo + Chemotherapie N = 527 <i>Personen mit Ereignis, n (%)⁴⁾</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾
Gutartige, bösartige u. unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten u. Polypen)	11 (4,3)	17 (6,8)	0,67 [0,33; 1,35]; 0,20	16 (5,7)	17 (6,1)	0,95 [0,49; 1,88]; 0,85	27 (5,1)	34 (6,5)	0,80 [0,49; 1,31]; 0,38
Progression einer bösartigen Neubildung	10 (3,9)	13 (5,2)	0,78 [0,36; 1,71]; 0,46	10 (3,6)	12 (4,3)	0,82 [0,36; 1,90]; 0,66	20 (3,8)	25 (4,7)	0,80 [0,45; 1,42]; 0,45
Erkrankungen d. Nieren und Harnwege	-	-	-	-	-	-	13 (2,4)	14 (2,7)	0,85 [0,40; 1,79]; 0,67
Erkrankungen d. Atemwege, d. Brustraums u. Mediastinums	10 (3,9)	23 (9,2)	0,61 [0,29; 1,30]; 0,02	15 (5,4)	15 (5,4)	1,01 [0,51; 2,01]; 0,98	25 (4,7)	38 (7,2)	0,81 [0,49; 1,34]; 0,40
Dyspnoe	-	-	-	-	-	-	3 (0,6)	10 (1,9)	0,46 [0,17; 1,29]; 0,14
Pleuraerguss	-	-	-	-	-	-	3 (0,6)	10 (1,9)	0,46 [0,16; 1,35]; 0,16
Lungenembolie	-	-	-	-	-	-	8 (1,5)	12 (2,3)	0,78 [0,32; 1,88]; 0,57
Gefäßerkrankungen	-	-	-	10 (3,6)	5 (1,8)	1,89 [0,68; 5,22]; 0,19	16 (3,0)	7 (1,3)	1,97 [0,90; 4,31]; 0,09

¹⁾ Basierend auf fixen Effekten, es wurde keine Heterogenität festgestellt.

²⁾ Schätzung nach stratifizierter Logit-Methode mit Nullzellenkorrektur, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung („Region“ (Asien; Nicht-Asien), „Anzahl der Organe mit Metastasen“ (0–2; ≥ 3), „Vorherige Gastrektomie“ (ja; nein)).

³⁾ Zweiseitiger p-Wert basierend auf stratifiziertem Cochrane-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung.

⁴⁾ Die Prozentwerte wurden selbst berechnet.

⁵⁾ Definiert als UE von besonderem Interesse.

Abkürzungen: CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mFOLFOX6: modifiziertes FOLFOX-6-Schema (Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure); RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 7: UE von besonderem Interesse; Studien GLOW (Datenschnitt: 12.01.2024) und SPOTLIGHT (Datenschnitt: 08.09.2023) sowie Meta-Analyse der beiden Studien, Sicherheitspopulation

UE von besonderem Interesse	Studie GLOW			Studie SPOTLIGHT			Meta-Analyse ¹⁾		
	Zolbetuximab + CAPOX N = 254 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + CAPOX N = 249 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 279 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + mFOLFOX6 N = 278 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	Zolbetuximab + Chemotherapie N = 533 <i>Personen mit Ereignis, n (%)⁴⁾</i>	Placebo + Chemotherapie N = 527 <i>Personen mit Ereignis, n (%)⁴⁾</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾
Übelkeit									
UE (unabhängig v. Schweregrad)	175 (68,9)	125 (50,2)	1,36 [1,17; 1,57]; < 0,0001	230 (82,4)	171 (61,5)	1,25 [1,13; 1,39]; < 0,0001	405 (76,0)	296 (56,2)	1,28 [1,18; 1,40]; < 0,0001
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	22 (8,7)	6 (2,4)	2,59 [1,15; 5,84]; 0,002	45 (16,1)	19 (6,8)	2,15 [1,29; 3,57]; 0,0006	67 (12,6)	25 (4,7)	2,26 [1,47; 3,49]; 0,0002
SUE	11 (4,3)	6 (2,4)	1,48 [0,53; 4,15]; 0,23	19 (6,8)	12 (4,3)	1,59 [0,77; 3,25]; 0,19	30 (5,6)	18 (3,4)	1,55 [0,86; 2,79]; 0,14
Erbrechen									
UE (unabhängig v. Schweregrad)	169 (66,5)	79 (31,7)	2,06 [1,68; 2,53]; < 0,0001	188 (67,4)	103 (37,1)	1,80 [1,51; 2,14]; < 0,0001	357 (67,0)	182 (34,5)	1,90 [1,67; 2,17]; < 0,0001
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	31 (12,2)	9 (3,6)	2,78 [1,40; 5,51]; 0,0004	45 (16,1)	17 (6,1)	2,42 [1,44; 4,08]; 0,0001	76 (14,3)	26 (4,9)	2,55 [1,68; 3,86]; < 0,0001
SUE	15 (5,9)	11 (4,4)	1,19 [0,56; 2,54]; 0,45	24 (8,6)	15 (5,4)	1,66 [0,88; 3,13]; 0,13	39 (7,3)	26 (4,9)	1,45 [0,89; 2,35]; 0,14

UE von besonderem Interesse	Studie GLOW			Studie SPOTLIGHT			Meta-Analyse ¹⁾		
	Zolbetuximab + CAPOX N = 254 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + CAPOX N = 249 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 279 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + mFOLFOX6 N = 278 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	Zolbetuximab + Chemotherapie N = 533 <i>Personen mit Ereignis, n (%)⁴⁾</i>	Placebo + Chemotherapie N = 527 <i>Personen mit Ereignis, n (%)⁴⁾</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾
Abdominalschmerz									
UE (unabhängig v. Schweregrad)	61 (24,0)	65 (26,1)	0,94 [0,69; 1,27]; 0,58	99 (35,5)	111 (39,9)	0,88 [0,71; 1,09]; 0,26	160 (30,0)	176 (33,4)	0,90 [0,75; 1,07]; 0,23
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	1 (0,4)	5 (2,0)	0,46 [0,12; 1,87]; 0,10	18 (6,5)	7 (2,5)	2,18 [0,87; 5,46]; 0,03	19 (3,6)	12 (2,3)	1,36 [0,63; 2,93]; 0,43
SUE	3 (1,2)	7 (2,8)	0,61 [0,19; 2,02]; 0,21	5 (1,8)	10 (3,6)	0,55 [0,21; 1,48]; 0,19	8 (1,5)	17 (3,2)	0,58 [0,27; 1,23]; 0,15
Überempfindlichkeitsreaktionen									
UE (unabhängig v. Schweregrad)	39 (15,4)	27 (10,8)	1,43 [0,90; 2,28]; 0,14	61 (21,9)	72 (25,9)	0,85 [0,63; 1,14]; 0,26	100 (18,8)	99 (18,8)	0,99 [0,77; 1,27]; 0,93
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	7 (2,8)	4 (1,6)	1,35 [0,42; 4,38]; 0,38	6 (2,2)	3 (1,1)	1,95 [0,48; 7,90]; 0,31	13 (2,4)	7 (1,3)	1,57 [0,64; 3,87]; 0,33
SUE	7 (2,8)	3 (1,2)	1,73 [0,53; 5,69]; 0,20	4 (1,4)	1 (0,4)	2,04 [0,34; 12,16]; 0,18	11 (2,1)	4 (0,8)	1,82 [0,68; 4,90]; 0,23
Infusionsbedingte Reaktionen									
UE (unabhängig v. Schweregrad)	91 (35,8)	25 (10,0)	2,96 [1,96; 4,48]; < 0,0001	125 (44,8)	33 (11,9)	3,38 [2,37; 4,82]; < 0,0001	216 (40,5)	58 (11,0)	3,20 [2,44; 4,18]; < 0,0001
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	17 (6,7)	1 (0,4)	4,43 [1,34; 14,67]; 0,0002	20 (7,2)	2 (0,7)	3,99 [1,18; 13,46]; < 0,0001	37 (6,9)	3 (0,6)	4,21 [1,79; 9,88]; 0,001
SUE	9 (3,5)	0	4,52 [1,17; 17,51]; 0,002	8 (2,9)	0	4,64 [1,01; 21,42]; 0,004	17 (3,2)	0 (0,0)	4,57 [1,66; 12,60]; 0,003

UE von besonderem Interesse	Studie GLOW			Studie SPOTLIGHT			Meta-Analyse ¹⁾		
	Zolbetuximab + CAPOX N = 254 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + CAPOX N = 249 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 279 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	Placebo + mFOLFOX6 N = 278 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	Zolbetuximab + Chemotherapie N = 533 <i>Personen mit Ereignis, n (%)⁴⁾</i>	Placebo + Chemotherapie N = 527 <i>Personen mit Ereignis, n (%)⁴⁾</i>	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾
Anämie									
UE (unabhängig v. Schweregrad)	93 (36,6)	93 (37,3)	0,98 [0,78; 1,23]; 0,86	108 (38,7)	107 (38,5)	1,01 [0,82; 1,25]; 0,97	201 (37,7)	200 (38,0)	1,00 [0,85; 1,16]; 0,95
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	29 (11,4)	28 (11,2)	1,01 [0,62; 1,64]; 0,93	25 (9,0)	26 (9,4)	0,92 [0,54; 1,57]; 0,87	54 (10,1)	54 (10,2)	0,97 [0,67; 1,39]; 0,85
SUE	5 (2,0)	6 (2,4)	0,94 [0,27; 3,28]; 0,75	5 (1,8)	4 (1,4)	1,24 [0,36; 4,28]; 0,73	10 (1,9)	10 (1,9)	1,08 [0,45; 2,60]; 0,86
Neutropenie									
UE (unabhängig v. Schweregrad)	119 (46,9)	95 (38,2)	1,21 [0,99; 1,48]; 0,0499	187 (67,0)	179 (64,4)	1,04 [0,93; 1,17]; 0,50	306 (57,4)	274 (52,0)	1,08 [0,98; 1,20]; 0,13
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	44 (17,3)	35 (14,1)	1,21 [0,80; 1,83]; 0,30	147 (52,7)	131 (47,1)	1,12 [0,95; 1,32]; 0,18	191 (35,8)	166 (31,5)	1,13 [0,97; 1,31]; 0,12
SUE	5 (2,0)	7 (2,8)	0,74 [0,25; 2,19]; 0,53	16 (5,7)	8 (2,9)	1,51 [0,65; 3,53]; 0,10	21 (3,9)	15 (2,8)	1,15 [0,59; 2,25]; 0,68

¹⁾ Basierend auf fixen Effekten, es wurde keine Heterogenität festgestellt.

²⁾ Schätzung nach stratifizierter Logit-Methode mit Nullzellenkorrektur, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung („Region“ (Asien; Nicht-Asien), „Anzahl der Organe mit Metastasen“ (0–2; ≥ 3), „Vorherige Gastrektomie“ (ja; nein)).

³⁾ Zweiseitiger p-Wert basierend auf stratifiziertem Cochrane-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung.

⁴⁾ Die Prozentwerte wurden selbst berechnet.

Abkürzungen: CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; mFOLFOX6: modifiziertes FOLFOX-6-Schema (Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure); RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

5 Zusammenfassung

Im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme reichte der pU u. a. Relative Risiken (RR) zur Arzneimittelsicherheit und weitere Daten zum Gesamtüberleben nach. Darüber hinaus reichte er eine Meta-Analyse der Studien GLOW und SPOTLIGHT nach.

Die folgenden Ergebnisse beziehen sich auf die Meta-Analyse der beiden Studien GLOW und SPOTLIGHT.

Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Zolbetuximab + Chemotherapie gegenüber Placebo + Chemotherapie (HR: 0,77 (95%-KI: [0,67; 0,89])). Im Interventionsarm betrug die mediane Überlebenszeit 16,4 Monate (95%-KI: [15,0; 17,9])) und im Kontrollarm 13,7 Monate (95%-KI: [12,3; 15,3]). Aufgrund der nachgereichten Daten zu Zensierungsgründen wird das Verzerrungspotential des Endpunkts „Gesamtüberleben“ als niedrig eingestuft.

Für die Endpunktkategorie „Sicherheit“ zeigten sich auf aggregierter Ebene statistisch signifikante Nachteile für Zolbetuximab bei schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (RR: 1,10 (95%-KI: [1,03; 1,17])) und bei UE, die zu Therapieabbrüchen führen (RR: 1,19 (95%-KI: [1,01; 1,40])). Bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) waren keine statistisch signifikanten Unterschiede erkennbar. Das Verzerrungspotential der UE wird als hoch eingestuft.

Für einzelne Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT) waren statistisch signifikante Unterschiede bei UE, schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE erkennbar.

Bei UE jeglichen Schweregrads zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Zolbetuximab bei der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (RR: 1,06 (95%-KI: [1,02; 1,09])) in den PT „Übelkeit“ (RR: 1,28 (95%-KI: [1,18; 1,40])), „Hypersalivation“ (RR: 3,25 (95%-KI: [1,37; 7,73])), „Erbrechen“ (RR: 1,92 (95%-KI: [1,68; 2,19])) und „Ödem peripher“ (RR: 2,00 (95%-KI: [1,38; 2,92])), bei der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (RR: 1,14 (95%-KI: [1,04; 1,25])) in den PT „Appetit vermindert“ (RR: 1,29 (95%-KI: [1,11; 1,50])), „Hypoalbuminämie“ (RR: 1,75 (95%-KI: [1,29; 2,39])) und „Hypokalzämie“ (RR: 1,75 (95%-KI: [1,03; 2,98])) sowie bei der SOC „Gefäßerkrankungen“ (RR: 1,33 (95%-KI: [1,06; 1,67])). Einen statistisch signifikanten Vorteil für Zolbetuximab gab es bei den PT „Abdominalschmerz“ (RR: 0,79 (95%-KI: [0,63; 0,98])) und „Epistaxis“ (RR: 0,56 (95%-KI: [0,31; 0,98])).

Bei schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Zolbetuximab bei der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (RR: 1,47 (95%-KI: [1,20; 1,80])) in den PT „Übelkeit“ (RR: 2,26 (95%-KI: [1,47; 3,49])), „Erbrechen“ (RR: 2,55 (95%-KI: [1,68; 3,86])) und „Asthenie“ (RR: 2,13 (95%-KI: [1,08; 4,20])), bei der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (RR: 1,47 (95%-KI: [1,10; 1,96])) im PT „Appetit vermindert“ (RR: 2,23 (95%-KI: [1,17; 4,26])) sowie bei der SOC „Gefäßerkrankungen“ (RR: 1,83 (95%-KI: [1,06; 3,14])). Ein statistisch signifikanter Vorteil für Zolbetuximab gab es beim PT „Alanin-Aminotransferase erhöht“ (RR: 0,35 (95%-KI: [0,13; 0,95])).

Bei den SUE zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Zolbetuximab bei der SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ (RR: 2,37 (95%-KI: [1,09; 5,12])).

Von den UE von besonderem Interesse traten „Übelkeit“ (UE, schwere UE), „Erbrechen“ (UE, schwere UE) und „Infusionsbedingte Reaktionen“ (UE, schwere UE und SUE) statistisch signifikant häufiger im Zolbetuximab-Arm als im Placebo-Arm auf.

Tabelle 8: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien GLOW und SPOTLIGHT sowie der Meta-Analyse

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-Wert²⁾</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	↑↑
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	↑↑
Meta-Analyse	537	16,4 [15,0; 17,9]; 377 (70,2)	535	13,7 [12,3; 15,3]; 424 (79,3)	0,77 [0,67; 0,89]; 0,0004	↑↑
Sicherheit³⁾						
	<i>N⁴⁾</i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>N⁴⁾</i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>RR [95%-KI]⁵⁾; p-Wert⁶⁾</i>	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)						
Studie GLOW	254	186 (73,2)	249	175 (70,3)	1,06 [0,95; 1,18]; 0,43	↔
Studie SPOTLIGHT	279	244 (87,5)	278	219 (78,8)	1,12 [1,04; 1,21]; 0,01	↓
Meta-Analyse	533	430 (80,7)	527	394 (74,8)	1,10 [1,03; 1,17]; 0,003	↓
SUE						
Studie GLOW	254	123 (48,4)	249	126 (50,6)	0,97 [0,82; 1,16]; 0,66	↔
Studie SPOTLIGHT	279	133 (47,7)	278	129 (46,4)	1,02 [0,86; 1,21]; 0,77	↔
Meta-Analyse	533	256 (48,0)	527	255 (48,4)	1,00 [0,88; 1,13]; 0,96	↔
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte						
Studie GLOW	254	81 (31,9)	249	64 (25,7)	1,26 [0,95; 1,68]; 0,12	↔
Studie SPOTLIGHT	279	125 (44,8)	278	107 (38,5)	1,16 [0,95; 1,41]; 0,13	↔
Meta-Analyse	533	206 (39,0)	527	171 (32,4)	1,19 [1,01; 1,40]; 0,03	↓

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 4.2.2 dargestellt.

⁴⁾ Anzahl entspricht denjenigen Personen, die für die Berechnung der jeweiligen Maßzahlen herangezogen wurden.

⁵⁾ Schätzung nach stratifizierter Logit-Methode mit Nullzellenkorrektur, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung („Region“ (Asien; Nicht-Asien), „Anzahl der Organe mit Metastasen“ (0–2; ≥ 3), „Vorherige Gastrektomie“ (ja; nein)).

⁶⁾ Zweiseitiger p-Wert basierend auf stratifiziertem Cochrane-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung.

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); RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Referenzen

1. **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 [online]. Berlin (GER): Gemeinsamer Bundesausschusses (G-BA); 30.10.2024. [Zugriff: 25.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8109/2024_10_30_Modul4A_Zolbetuximab.pdf.
2. **Astellas Pharma.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Zolbetuximab [unveröffentlicht]. 24.02.2025.
3. **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.
4. **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.

Anhang

Progressionsfreies Überleben

Tabelle 9: Progressionsfreies Überleben; Studien GLOW (Datenschnitt: 12.01.2024) und SPOTLIGHT (Datenschnitt: 08.09.2023) sowie Meta-Analyse der beiden Studien, ITT-Population

Progressionsfreies Überleben	Studie GLOW		Studie SPOTLIGHT		Meta-Analyse	
	Zolbetuximab + CAPOX N = 254	Placebo + CAPOX N = 253	Zolbetuximab + mFOLFOX6 N = 283	Placebo + mFOLFOX6 N = 282	Zolbetuximab + Chemotherapie N = 537	Placebo + Chemotherapie N = 535
Beobachtungsdauer für PFS, Monate (min; max)	6,1 (0; 46)	6,0 (0; 38)	8,3 (0; 51)	7,6 (0; 45)	k. A.	k. A.
Personen mit PFS-Ereignis, n (%)	153 (60,2)	182 (71,9)	159 (56,2)	187 (66,3)	312 (58,1)	369 (69,0)
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)		
Zensurierungen ¹⁾ , n (%)	101 (39,8)	71 (28,1)	124 (43,8)	95 (33,7)	k. A.	k. A.
Zensurierungsgründe	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]	9,2 [8,4; 10,4]	8,2 [7,6; 8,4]
HR [95%-KI]; p-Wert ²⁾	0,69 [0,55; 0,86]; 0,0009		0,73 [0,59; 0,91]; 0,0048		0,71 [0,61; 0,83]; < 0,0001	
<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]	42,6 [37,7; 47,3]	29,9 [25,5; 34,5]
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]	22,2 [17,7; 27,0]	10,8 [7,5; 14,7]

¹⁾ Zensurierungen: 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 + Folsäure); PFS: Progressionsfreies Überleben.