

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Zolbetuximab (VYLOY™)

Astellas Pharma GmbH

Modul 4A

*In Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-haltiger
Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen
Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder
metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens
oder des GEJ, deren Tumore Claudin18.2 positiv sind*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	13
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	18
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	19
4.2 Methodik	31
4.2.1 Fragestellung	31
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	36
4.2.3 Informationsbeschaffung	38
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	39
4.2.3.2 Bibliografische Recherche	39
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	40
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss	41
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	43
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	43
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	45
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	45
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	46
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	47
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte	47
4.2.5.2.3 Auswertungsmethodik	55
4.2.5.3 Meta-Analysen	58
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	59
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	63
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	66
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	69
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	70
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche	73
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	75
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses	76
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	79
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	104

4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	106
4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	107
4.3.1.3.1.1	Endpunktkategorie „Mortalität“ - RCT	107
4.3.1.3.1.2	Endpunktkategorie „Morbidität“ – RCT	128
4.3.1.3.1.3	Endpunktkategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ – RCT	185
4.3.1.3.1.4	Endpunktkategorie „Sicherheit“ – RCT	196
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	216
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	231
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	231
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	231
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	232
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	232
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	233
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	236
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	236
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	236
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	237
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	238
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	238
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	240
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	240
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	240
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	241
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	241
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	242
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	243
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	244
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	244
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	244
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	255
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	257
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	257
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	257
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	257
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	258
4.6	Referenzliste.....	260
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche		266
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken		271

Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche).....	273
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken).....	274
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	282
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	345

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Meta-Analyse der aus Sicht von Astellas relevanten ITT-Population aus SPOTLIGHT + GLOW zum Gesamtüberleben, progressionsfreien Überleben und unerwünschten Ereignissen.....	21
Tabelle 4-2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens patientenrelevanter Endpunkte für die Teilpopulation CLDN18.2-positiver Patienten mit CPS < 1	24
Tabelle 4-3: Übersicht über die vom G-BA bestimmten Teilpopulationen einschließlich zVT	33
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von RCT	36
Tabelle 4-5: Übersicht der im Dossier präsentierten Analysesets der Studie GLOW	56
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studien-/Analysepopulationen in der Studie GLOW.....	85
Tabelle 4-14: Analyse-Zeitpunkte für PFS und OS – Studie GLOW	98
Tabelle 4-15: Patientenfluss nach Behandlungsarmen in der Studie GLOW (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024)	99
Tabelle 4-16: Behandlungs- und Beobachtungsdauer in der Studie GLOW (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024)	101
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtüberleben“	111
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Übersicht zu Zensierungsstatus und -zeitpunkt, mITT (CLDN18.2+, CPS < 1).....	114
Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Anteile an zensierten Patienten, mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	115
Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>Time-to-Event-Analyse</i>)	117
Tabelle 4-24: Überlebensraten aus RCT GLOW mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	118
Tabelle 4-25: Ergebnisse der ergänzenden Analysen für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>Time-to-Event-Analyse</i>)	121
Tabelle 4-26: Evidenz, die der Zulassung von Zolbetuximab zugrunde liegt: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>Time-to-Event-Analyse</i>).....	123
Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts „Progressionsfreies Überleben“.....	128
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	129
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben – bewertet durch IRC und Investigator“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>Time-to-Event-Analyse</i>).....	131
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben – bewertet durch IRC“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>Time-to-Event-Analyse</i>).....	133
Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunkts „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“.....	135
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	136
Tabelle 4-33: Rücklaufquoten zum EORTC QLQ-C30 – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1).....	138
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>Time-to-Event-Analyse</i> , Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte)	139
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse).....	141
Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunkts „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25“.....	148
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	149
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Endpunkt „Symptomatik anhand des des EORTC QLQ-OG25“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>Time-to-Event-Analyse</i> , Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte)	151
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse).....	153

Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunkts „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-STO22“	165
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-STO22“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	166
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-STO22 – Belching Subskala“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>Time-to-Event</i> -Analyse, Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte)	168
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-STO22 – Belching Subskala“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse) .	169
Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunkts „Schmerzintensität anhand der NRS“.....	171
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schmerzintensität anhand der NRS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	172
Tabelle 4-46: Rücklaufquoten zum Endpunkt „Schmerzintensität anhand der NRS“ – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)	174
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Endpunkt „Schmerzintensität anhand der NRS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>Time-to-Event</i> -Analyse, Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 2 Punkte)	175
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Endpunkt „Schmerzintensität anhand der NRS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse)	176
Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunkts „EQ-5D VAS“	178
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	179
Tabelle 4-51: Rücklaufquoten zur „EQ-5D VAS – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1).....	181
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Endpunkt „EQ-5D VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>Time-to-Event</i> -Analyse, Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 15 Punkte) ..	182
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Endpunkt „EQ-5D VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse)	183
Tabelle 4-54: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“	185
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	187
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>Time-to-Event</i> -Analyse, Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte)	189
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse)....	191
Tabelle 4-58: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse (UE)“	196
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (UE)“ aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel	197

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Binäre Analyse)	198
Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Binäre Analyse).....	199
Tabelle 4-62: Operationalisierung des Endpunkts „Schwere UE“	201
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schwere UE“ aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel	202
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Binäre Analyse).....	203
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere UE nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Binäre Analyse).....	204
Tabelle 4-66: Operationalisierung des Endpunkts „Schwerwiegende UE“	205
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel	206
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Binäre Analyse).....	207
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende UE nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Binäre Analyse)	208
Tabelle 4-70: Operationalisierung des Endpunkts „Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE“	210
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE“ aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	211
Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Binäre Analyse).....	212
Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, mSAF-Population (CLDN18.2+, CPS < 1).....	213
Tabelle 4-74 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	218
Tabelle 4-75: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der Wirksamkeitsendpunkte – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1).....	220
Tabelle 4-76: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der Verträglichkeitsendpunkte – Studie GLOW, mSAF-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)....	222
Tabelle 4-77: Subgruppenanalysen der Studie GLOW für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1).....	224
Tabelle 4-78: Subgruppenanalysen der Studie GLOW für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25“, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1).....	226
Tabelle 4-79: Subgruppenanalysen der Studie GLOW für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-STO22 – Belching Subskala“, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)	227
Tabelle 4-80: Subgruppenanalysen der Studie GLOW für den Endpunkt „EQ-5D VAS“, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1).....	228

Tabelle 4-81: Subgruppenanalysen der Studie GLOW für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1).....	229
Tabelle 4-82: Subgruppenanalysen der Studie GLOW für den Endpunkt „UE nach SOC und PT“, mSAF-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)	230
Tabelle 4-83: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	232
Tabelle 4-84: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	233
Tabelle 4-85: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	234
Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	234
Tabelle 4-87: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	235
Tabelle 4-88: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	237
Tabelle 4-89: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	238
Tabelle 4-90: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	238
Tabelle 4-91: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	239
Tabelle 4-92: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	241
Tabelle 4-93: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	242
Tabelle 4-94: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Meta-Analyse der aus Sicht von Astellas relevanten ITT-Population aus SPOTLIGHT + GLOW zum Gesamtüberleben, progressionsfreien Überleben und unerwünschten Ereignissen.....	247
Tabelle 4-95: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens patientenrelevanter Endpunkte für die Teilpopulation CLDN18.2-positiver Patienten mit CPS < 1	249
Tabelle 4-96: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	256
Tabelle 4-97 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GLOW	283
Tabelle 4-98 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GLOW.....	346

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flowchart zur Erstlinientherapie des Magenkarzinoms.....	34
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Abbildung 3: Schema der Studie GLOW.....	95
Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve zum Gesamtüberleben – finaler Datenschnitt vom 12.01.2024 – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)	120
Abbildung 5: <i>Forest-Plot</i> der Meta-Analyse zum Gesamtüberleben – finale Datenschnitte der Studien GLOW und SPOTLIGHT, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1).....	120
Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve zum Gesamtüberleben – finaler Datenschnitt vom 12.01.2024 - Studie GLOW, ITT-Population	125
Abbildung 7: <i>Forest-Plot</i> der Meta-Analyse zum Gesamtüberleben – finale Datenschnitte der Studien GLOW und SPOTLIGHT, ITT-Population.....	125
Abbildung 8: Übersicht der Ergebnisse zum Gesamtüberleben – finale Datenschnitte der Studien GLOW und SPOTLIGHT	126
Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve zum Progressionsfreies Überleben (IRC) - (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)	132
Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve zum Progressionsfreies Überleben (IRC) – (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) - Studie GLOW, ITT-Population.....	134
Abbildung 11: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Fatigue“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1).....	143
Abbildung 12: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1).....	143
Abbildung 13: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Schmerz“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1).....	144
Abbildung 14: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1).....	144
Abbildung 15: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1).....	145
Abbildung 16: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1).....	145

Abbildung 17: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Obstipation“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1).....	146
Abbildung 18: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Diarrhö“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1).....	146
Abbildung 19: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1).....	147
Abbildung 20: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-OG25 – Dysphagie“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1).....	156
Abbildung 21: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-OG25 – Essenseinschränkungen“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1).....	156
Abbildung 22: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-OG25 – Reflux“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1).....	157
Abbildung 23: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-OG25 – Odynophagie“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1).....	157
Abbildung 24: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-OG25 – Schmerzen und Unwohlsein“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)	158
Abbildung 25: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-OG25 – Angstzustände“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1).....	158
Abbildung 26: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-OG25 – Essen vor anderen“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1).....	159
Abbildung 27: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-OG25 – Trockener Mund“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1).....	159
Abbildung 28: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-OG25 – Geschmacksprobleme“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1).....	160
Abbildung 29: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-OG25 – Körperbild“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1).....	160
Abbildung 30: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-OG25 – Schwierigkeiten beim Schlucken von Speichel“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)	161

Abbildung 31: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-OG25 – Erstickungsanfälle beim Schlucken“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)	161
Abbildung 32: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-OG25 – Schwierigkeiten beim Husten“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)	162
Abbildung 33: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-OG25 – Schwierigkeiten beim Sprechen“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)	162
Abbildung 34: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-OG25 – Gewichtsverlust“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1).....	163
Abbildung 35: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-OG25 – Haarausfall“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1).....	163
Abbildung 36: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-STO22 – Belching Subskala“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1).....	170
Abbildung 37: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Schmerzintensität anhand der NRS“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1).....	177
Abbildung 38: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)	184
Abbildung 39: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1).....	192
Abbildung 40: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Körperliche Funktion“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1).....	193
Abbildung 41: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1).....	193
Abbildung 42: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1).....	194
Abbildung 43: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1).....	194
Abbildung 44: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1).....	195

Abbildung 45: Flussdiagramm des Patientenflusses in der Studie GLOW (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024), ITT-Population	343
Abbildung 46: Flussdiagramm des Patientenflusses in der Studie GLOW (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024), mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)	344

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
5-HT3	5-Hydroxytryptamin3
AD	Absolute Differenz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartataminotransferase
AWG	Anwendungsgebiet
Bewertungsumfang	Bewertungsumfang sind gemäß Artikel 2 Nummer 9 der Verordnung (EU) 2021/2282 die von den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union gemeinsam in Auftrag gegebenen Parameter für eine gemeinsame klinische Bewertung in Bezug auf Patientenpopulation, Intervention, Komparatoren und gesundheitsbezogene Endpunkte, die im Verfahren nach Artikel 8 Absatz 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 festgelegt werden
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BSA	Körperoberfläche (<i>Body Surface Area</i>)
C1D1	Zyklus 1/Tag 1
CAPOX	Capecitabin + Oxaliplatin
CENTRAL	<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
CLDN18.2	Claudin18.2
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CPI	<i>Checkpoint-Inhibitoren</i>
CPS	<i>Combined Positive Score</i>
CT	Computertomographie
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTIS	<i>Clinical Trials Information System</i>
CYP2C9	Cytochrom P450 2C9
DCO	Datenschnitt (<i>Data Cut-off</i>)
DCR	Krankheitskontrollrate (<i>Disease Control Rate</i>)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DOR	Dauer des Ansprechens (<i>Duration of Response</i>)

Abkürzung	Bedeutung
ECOG-PS	<i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>
EG	Europäische Gemeinschaft
EK	Europäische Kommission
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC QLQ-C30	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i> (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 Items)
EORTC QLQ-OG25	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Oesophago-Gastric Module 25</i>
EORTC QLQ-STO22	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Stomach 22</i>
EOX	Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin
EQ-5D	<i>European Quality of Life Five-Domain</i>
EQ-5D VAS	<i>European Quality of Life Five-Domain Visual Analogue Scale</i>
EQ-5D-5L	<i>European Quality of Life Five-Domain Scale-Five-Level Scale</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
EU	Europäische Union
EU-CTR	<i>EU Clinical Trials Register</i>
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEJ	Gastroösophagealer Übergang (<i>gastro-oesophageal junction</i>)
GEJC	Karzinom des gastroösophagealen Übergangs (<i>Gastro-oesophageal Junction Cancer</i>)
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282

Abkürzung	Bedeutung
HER2	Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>)
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HRU	<i>Health Resource Utilization</i>
HT	Hydroxytryptamin
i.v.	Intravenös
IHC	Immunhistochemie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	<i>Independent Review Committee</i>
IRR	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (<i>Infusion-related Reaction</i>)
IRT	<i>Interactive Response Technology</i>
ITT	<i>Intention to Treat</i>
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LS	<i>Least Squares</i>
mAB	Monoklonaler Antikörper (<i>Monoclonal Antibody</i>)
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
mFOLFOX6	Folinsäure/Leucovorin + 5-Fluorouracil + Oxaliplatin (modifiziertes FOLFOX-6-Schema)
MID	<i>Minimal Important Difference</i>
mITT	<i>Modified Intention to Treat</i>
MMRM	<i>Mixed Model for Repeated Measures</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
mSAF	<i>Modified Safety-Analysis-Set</i>
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
n	Anzahl Patienten mit Ereignis
N	Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse
n. b.	Nicht berechenbar
n. d.	Nicht durchgeführt
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NCI-CTCAE	<i>National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>

Abkürzung	Bedeutung
NK	Neurokinin
NRS	Numerische Bewertungsskala
NSAID	<i>Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug</i>
ODD	<i>Orphan Drug Designation</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
ORR	Gesamtansprechrate (<i>Objective Response Rate</i>)
OS	Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>)
PD-L1	<i>Programmed Death Ligand 1</i>
PFS	Progressionsfreies Überleben (<i>Progression-free Survival</i>)
PFS2	Progressionsfreies Überleben nach abschließender Krebstherapie
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (<i>Patient Reported Outcome</i>)s
PT	<i>Preferred Terms</i> nach MedDRA
q3w	Alle drei Wochen
q6w	Alle sechs Wochen
QoL	<i>Quality of Life</i>
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	<i>Risk Difference</i>
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
REI	<i>Relative Exposure Intensity</i>
RKI	Robert Koch-Institut
RR	<i>Relative Risk</i>
S-1	Tegafur/Gimeracil/Oteracil
SAF	<i>Safety-Analysis-Set</i>
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>)
SE	Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>

Abkürzung	Bedeutung
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes UE
TEAE	Behandlungsbedingte UE
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
TTE	<i>Time to Event</i>
TTP	Zeit bis zur Krankheitsprogression (<i>Time to Progression</i>)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	<i>United Kingdom</i>
ULN	<i>Upper Limit of Normal</i>
USA	<i>United States of America</i>
VAS	<i>Visual Analogue Scale</i>
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
WHO	<i>World Health Organization</i>
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dokuments auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die Abschnitte 4.2.1 und 4.4, die sich auf die Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext beziehungsweise auf die abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens beziehen, sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt wurde oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 4 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

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

Zolbetuximab wurde seitens der Europäischen Kommission (EK) am 19.09.2024 zugelassen und mit Bestätigung der *Orphan Drug Designation* (ODD) als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens eingestuft (1). Im Rahmen der initialen Nutzenbewertung mit Beschluss vom 17.04.2025 wurde Zolbetuximab durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) mit einem Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen bewertet.

Mit Schreiben vom 12.02.2026 hat der G-BA die Astellas Pharma GmbH (nachfolgend Astellas) zur Einreichung eines Dossiers nach Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzschwelle auf Basis der Verfahrensordnung (VerfO) Kapitel 5 § 12 Nummer 2 aufgefordert.

Fragestellung

Bewertung der Gesamtpopulation

Die Zulassung von Zolbetuximab erfolgte auf Basis der beiden randomisierten kontrollierten Studien (*Randomized Controlled Trial*, RCT) GLOW und SPOTLIGHT. Aufgrund dieser für eine ODD sehr umfangreichen Datenlage sprach der G-BA im Erstverfahren einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für die Gesamtindikation aus. Die im Rahmen der Erstbewertung herangezogene Evidenz ist aus Sicht von Astellas weiterhin gültig. Die vom G-BA für die erneute Nutzenbewertung festgelegte Aufteilung der Indikation anhand eines *Programmed Death Ligand 1* (PD-L1)-basierten-Trennwerts (*Combined Positive Score* [CPS] < 1 vs. CPS ≥ 1) und die damit einhergehende hierarchische Einordnung der PD-L1- über der

CLDN18.2-Expression steht nicht im Einklang mit der vorliegenden Evidenz, nationalen und europäischen Leitlinienempfehlungen sowie der klinischen Praxis.

Durch die Einführung zielgerichteter Therapieverfahren beim fortgeschrittenen Magenkarzinom haben sich für die betroffenen Patienten neue Perspektiven eröffnet. Die Erstellung des biogenetischen Profils sollte vor Behandlungsbeginn erfolgen und umfasst gleichermaßen die Expression von CLDN18.2, PD-L1 und anderen Zielmutationen. Die Therapiealgorithmen der deutschen S3-Leitlinie und der Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) sowie die *European Society for Medical Oncology* (ESMO) *Living Guideline* stellen die zu den aktuell verfügbaren zielgerichteten Therapieansätzen gehörenden Biomarkerprofile gleichwertig nebeneinander (siehe Abschnitt 3.1.2 des Moduls 3A).

Die optimale Therapiestrategie bei Patienten, bei denen CLDN18.2 und PD-L1 parallel auftreten, ist bislang unklar. Für die vom G-BA festgelegte Aufteilung liegt keine Evidenz hinsichtlich eines Vorteils von Immuntherapien spezifisch bei CLDN18.2-positiven Patienten vor. Ferner wurde die Zulassung von Zolbetuximab unabhängig von der PD-L1-Expression ausgesprochen. In der klinischen Praxis zeigt sich, dass Zolbetuximab einen therapeutischen Bedarf für die gesamte Population im Indikationsgebiet adressiert.

Entsprechend vertritt Astellas die Position, dass die im Erstverfahren bewertete Evidenz für die Gesamtindikation weiterhin maßgeblich zur Bewertung des Zusatznutzens von Zolbetuximab und in der Folge die Erstbewertung weiterhin gültig ist. Eine zusammenfassende Übersicht der Ergebnisse der Zulassungspopulation ist in Tabelle 4-1 dargestellt. In der Gesamtschau zeigen die Ergebnisse der Meta-Analyse aus SPOTLIGHT und GLOW einen statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben für die gesamte Zulassungspopulation (AD = +2,7 Monate, HR: 0,774 (95 %-KI [0,672; 0,892]); $p = 0,0004$) bei einem im Kontext der Schwere der Erkrankung vertretbarem Sicherheitsprofil. Für detailliertere Ergebnisse zur Zulassungspopulation wird auf das Erstverfahren und die dortige umfangreiche Datenpräsentation verwiesen (2).

Tabelle 4-1: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Meta-Analyse der aus Sicht von Astellas relevanten ITT-Population aus SPOTLIGHT + GLOW zum Gesamtüberleben, progressionsfreien Überleben und unerwünschten Ereignissen

Studien GLOW+SPOTLIGHT	Zolbetuximab + Chemotherapie	Placebo + Chemotherapie	Zolbetuximab + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie
ITT-Population	n/N (%) Median (Monate)	n/N (%) Median (Monate)	Behandlungseffekte ^a Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
OS	377/537 (70,2) 16,4	424/535 (79,3) 13,7	HR: 0,774 [0,672; 0,892], p = 0,0004 +2,7 Monate
PFS (IRC)	312/537 (58,1)	369/535 (69,0)	HR: 0,712 [0,610; 0,831], p < 0,0001
Schwerwiegende UE	256/533 (48,0)	255/527 (48,4)	RR: 0,997 [0,883; 1,126], p = 0,9605
Schwere UE	430/533 (80,7)	394/527 (74,8)	RR: 1,099 [1,033; 1,170], p = 0,0028
Abbruch d. Studienmedikation aufgrund UE ^b	206/533 (38,6)	171/527 (32,4)	RR: 1,192 [1,014; 1,400], p = 0,0331 HR: 1,217 [0,992; 1,493], p = 0,0597
Quelle: (2) GLOW: Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX. Finaler Datenschnitt 12.01.2024 SPOTLIGHT: Zolbetuximab + mFOLFOX6 vs. Placebo + mFOLFOX6. Finaler Datenschnitt: 08.09.2023 Dargestellte Ergebnisse basierend auf gepoolter Analyse der individuellen Patientendaten. In den Analysemodellen wurde zusätzlich für Studie adjustiert. a: Ereigniszeitanalyse: Hazard Ratio; Sicherheit: Relatives Risiko. Angaben zu Effektschätzern jeweils samt zugehöriger 95 %-Konfidenzintervalle und p-Werte. Medianes Überleben in Monaten. b: Ergebnisse zu Therapieabbrüchen aufgrund von UE sollten vor dem Hintergrund patientenindividueller Beobachtungszeiten und konkurrierender Risiken eingeordnet werden. Es werden daher zusätzlich Ergebnisse aus einer Ereigniszeitanalyse herangezogen. Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.			

Bewertung nach Teilpopulationen

Entsprechend den Vorgaben des G-BA im Beratungsgespräch vom 22.08.2025 werden im Folgenden Teilpopulationen anhand eines PD-L1-basierten-Trennwerts (CPS < 1 vs. CPS ≥ 1) untersucht:

- Fragestellung a1) (CLDN18.2-positive Patienten mit CPS < 1): Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens für Zolbetuximab gegenüber einer vom G-BA definierten Kombinationschemotherapie bei erwachsenen Patienten im Anwendungsgebiet (AWG) mit CPS < 1.
- Fragestellung a2) (CLDN18.2-positive Patienten mit CPS ≥ 1): Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens für Zolbetuximab gegenüber Nivolumab (CPS ≥ 5) oder Pembrolizumab, jeweils in Kombination mit einer Chemotherapie, bei erwachsenen Patienten im AWG mit CPS ≥ 1.

Datenquellen

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

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein-/Ausschlusskriterien zur Auswahl relevanter Studien sind in Abschnitt 4.2.2 dargestellt.

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

Für die Fragestellung a1) zur **Teilpopulation von CLDN18.2-positiven Patienten mit CPS < 1** liegen die Zulassungsstudien GLOW und SPOTLIGHT vor. Die Studie GLOW ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte doppelblinde Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit von Zolbetuximab in Kombination mit Capecitabin + Oxaliplatin (CAPOX) im Vergleich zu Placebo in Kombination mit CAPOX als Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN18.2-positiv sind, untersucht. Zur Ableitung des Zusatznutzens wird der finale Datenschnitt vom 12.01.2024 herangezogen. Die zVT für die Teilpopulation mit CPS < 1 ist in der Zulassungsstudie GLOW als Placebo + CAPOX operationalisiert.

Die Studie SPOTLIGHT ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte doppelblinde Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit von Zolbetuximab in Kombination mit mFOLFOX6 (Folinsäure/Leucovorin + 5-Fluorouracil + Oxaliplatin) im Vergleich zu Placebo in Kombination mit mFOLFOX6 im vorliegenden AWG untersucht. Das Chemotherapieregime mFOLFOX6 wurde seitens G-BA nicht als zVT bestimmt, jedoch werden die Ergebnisse der entsprechenden Teilpopulation von CLDN18.2-positiven Patienten mit CPS < 1 der Studie SPOTLIGHT (finaler Datenschnitt vom 08.09.2023) sowie der Meta-Analyse der Studien GLOW und SPOTLIGHT aufgrund ihrer klinischen Relevanz und zur Einordnung des Effekts beim Gesamtüberleben ergänzend dargestellt.

Die Charakteristika der Studie GLOW wurden anhand der Items 2b bis 14b des *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT)-Statements dargestellt (siehe Anhang 4-E) und das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte jeweils anhand der Vorgaben des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) basierend auf dem Methodenpapier 8.0 und der Verfahrensordnung des G-BA untersucht (siehe Anhang 4-F). Für die Studienbeschreibung, Methodik, und Ergebnisse der Studie SPOTLIGHT, sowie der meta-analytischen Zusammenfassung der *Intention to Treat* (ITT)-Population von SPOTLIGHT und GLOW wird auf das Erstverfahren verwiesen (2).

Für die vom G-BA definierte Teilpopulation a1) wird im Folgenden die modifizierte ITT-Population (mITT) der CLDN18.2-positiven Patienten mit $\text{CPS} < 1$ der Studie GLOW dargestellt.

Für die Fragestellung a2) zur **Teilpopulation von CLDN18.2-positiven Patienten mit einem $\text{CPS} \geq 1$** liegen keine nutzenbewertungsrelevanten Daten gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT vor. Durch die Zulassung ist der medizinische Nutzen jedoch unabhängig vom CPS-Status nachgewiesen. Zolbetuximab leistet einen relevanten Beitrag zur Versorgung und Adressierung des therapeutischen Bedarfs in der gesamten Zulassungspopulation.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

In Tabelle 4-2 werden die Ergebnisse, die zur Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen wurden, sowie die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens zusammengefasst.

Tabelle 4-2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens patientenrelevanter Endpunkte für die Teilpopulation **CLDN18.2-positiver Patienten mit CPS < 1**

Studie Population	Zolbetuximab + Chemotherapie	Placebo + Chemotherapie	Zolbetuximab + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie	Ausmaß des Zusatz- nutzens
	n/N (%) Median ^a Monate	n/N (%) Median ^a Monate	Behandlungseffekte Effektschätzer ^{b,c} [95%-KI]; p-Wert	
Mortalität				
Gesamtüberleben				
GLOW mITT (CPS < 1)	54/84 (64,3) 15,5 [11,8; 19,3]	67/88 (76,1) 12,1 [7,8; 15,4]	HR: 0,680 [0,467; 0,990]; p = 0,0451 AD: + 3,4 Monate	Hinweis auf einen beträcht- lichen Zusatz- nutzen
Sensitivitätsanalysen und ergänzende Analysen zum Gesamtüberleben				
GLOW: CPS < 1 / CPS unbekannt ^d	119/174 (68,4) 14,4 [12,0; 17,1]	137/173 (79,2) 11,5 [9,1; 13,9]	HR: 0,719 [0,558; 0,928]; p = 0,0112 AD: + 2,9 Monate	
MA ^e GLOW + SPOTLIGHT mITT (CPS < 1)	132/201 (65,7) 17,3 [15,5; 19,8]	165/212 (77,8) 14,1 [12,1; 15,8]	HR: 0,709 [0,559; 0,900]; p = 0,0047 AD: +3,1 Monate	
Sensitivitätsanalyse zum Gesamtüberleben im klinischen Versorgungsalltag: REI-Analysen ^f				
GLOW mITT (CPS < 1)	REI-Analysen bestätigen die Robustheit des klinisch relevanten Vorteils im Gesamtüberleben durch Zolbetuximab mit einer Reduktion des Sterberisikos von 37-38 % sowie einem medianen Überlebensvorteil von 3,4–4,3 Monaten.			
Sensitivitätsanalyse zum Gesamtüberleben im klinischen Versorgungsalltag: Steroid-Behandlung				
GLOW mITT (CPS < 1)	38/59 (64,4) 16,5 [12,00; 23,00]	41/50 (82,0) 9,2 [7,2; 13,7]	HR: 0,549 [0,339; 0,889]; p = 0,0143 AD: + 7,2 Monate	
Morbidität				
Progressionsfreies Überleben (IRC)				
mITT (CPS < 1)	50/84 (59,5) 8,8 [7,0; 12,0]	62/88 (70,5) 7,3 [6,1; 8,5]	HR: 0,686 [0,460; 1,021] p = 0,0628	Zusatz- nutzen nicht belegt
Sensitivitätsanalyse zum PFS – Prüfarzt-basierte Auswertung				
mITT (CPS < 1)	57/84 (67,9) 8,4 [6,3; 10,4]	75/88 (85,2) 5,7 [4,2; 7,3]	HR: 0,621 [0,428; 0,902] p = 0,0120	
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OG25, EORTC QLQ-STO22, Schmerzintensität anhand NRS und EQ-5D VAS				
Für die Symptomskalen der patientenberichteten Instrumente zeigten sich in der Gesamtschau keine klinisch relevanten Unterschiede. Ein statistisch signifikanter Nachteil der Ereigniszeitanalyse zu Übelkeit und Erbrechen trat nur zu Beginn der Behandlung auf und war unter Berücksichtigung der durchgeführten MMRM-Analysen für den betrachteten Beobachtungszeitraum nicht von klinischer Relevanz. Im Hinblick auf den Gesundheitszustand zeigte sich ein numerischer Vorteil unter Zolbetuximab (HR: 0,811 (95 %-KI [0,490; 1,345]), p = 0,4183; mediane Zeit bis zur Verschlechterung von 13,9 Monate vs. 6,5 Monate).				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30				
Keine statistisch signifikanten bzw. klinisch relevanten Unterschiede. Insgesamt konnte die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter Zolbetuximab + Chemotherapie gegenüber Placebo + Chemotherapie aufrechterhalten werden.				Zusatz- nutzen nicht belegt

Studie Population	Zolbetuximab + Chemotherapie	Placebo + Chemotherapie	Zolbetuximab + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie	Ausmaß des Zusatz- nutzens
	n/N (%) Median ^a Monate	n/N (%) Median ^a Monate	Behandlungseffekte Effektschätzer ^{b,c} [95%-KI]; p-Wert	
Sicherheit (mSAF [CPS < 1])				
Schwere UE	64/83 (77,1)	57/87 (65,5)	RR: 1,177 [0,971; 1,426] p = 0,0953	Zusatz- nutzen nicht belegt
Verminderter Appetit (PT)	5/83 (6,0)	0/87 (0,0)	RR: 11,524 [0,647; 205,20] p = 0,0260	
SUE	45/83 (54,2)	45/87 (51,7)	RR: 1,048 [0,790; 1,392] p = 0,7448	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	5/83 (6,0)	0/87 (0,0)	RR: 11,524 [0,647; 205,20] p = 0,0260	
Verminderter Appetit (PT)	5/83 (6,0)	0/87 (0,0)	RR: 11,524 [0,647; 205,20] p = 0,0260	
Abbrüche aufgrund UE	26/83 (31,3)	22/87 (25,3)	RR: 1,239 [0,765; 2,005] p = 0,3820	
Quelle: separater Anhang 4-G GLOW: Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX. Finaler Datenschnitt 12.01.2024 SPOTLIGHT: Zolbetuximab + mFOLFOX6 vs. Placebo + mFOLFOX6. Finaler Datenschnitt: 08.09.2023 a: Mediane basierend auf der Brookmeyer-Crowley Methode b: GLOW und SPOTLIGHT: HR und 95 %-KI basierend auf stratifiziertem (Region [Asien vs. nicht-Asien], Anzahl der Organe mit Metastasen [0-2 vs. ≥ 3] und vorherige Gastrektomie [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test. c: RR und zugehörige 95 %-KI basierend auf logit-Methode. p-Wert auf der Grundlage der Chi-Quadrat-Statistik. d: Basierend auf der Festlegung der zVT durch den G-BA wurde die Analysepopulation der Studie GLOW eingeschränkt auf CLDN18.2-positive Patienten mit CPS < 1 (mITT-Population; Hauptanalyse). Aufgrund regulatorischer Vorgaben in Asien wurde bei 175 von 507 Patienten der PD-L1-Status nicht erhoben. Um die Robustheit der Ergebnisse der Hauptanalyse einzuschätzen, wurde die Teilpopulation der Patienten mit CPS < 1 und Patienten mit unbekanntem CPS ebenfalls bezüglich Mortalität und Sicherheitsendpunkte im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse untersucht. e: Ergebnisse der Meta-Analyse basierend auf gepoolter Analyse der individuellen Patientendaten. In den Analysemodellen wurde zusätzlich für Studie adjustiert. f: In REI-Analysen wurde untersucht, welcher Effekt im Gesamtüberleben erwartbar wäre, wenn Dosisunterbrechungen bzw. Therapieabbrüche aufgrund von Übelkeit und Erbrechen minimiert würden (Details siehe Abschnitt 4.2.5.4).				
Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.				

Fragestellung a1) (mITT-Population der CLDN18.2-positiven Patienten mit CPS < 1):***Gesamt mortalität***

Das Magenkarzinom ist insgesamt durch eine äußerst ungünstige Prognose und einen hohen ungedeckten medizinischen Bedarf gekennzeichnet, da die Erkrankung insbesondere in diesem fortgeschrittenen Stadium mit einer deutlich begrenzten Überlebensdauer, einem häufig rasch progredienten Krankheitsverlauf mit hoher Symptomlast sowie insgesamt eingeschränkten therapeutischen Optionen einhergeht.

Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens, (*Overall Survival*, OS) stellt für diese Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder GEJ deshalb den Endpunkt mit der höchsten Patientenrelevanz dar.

Das mediane OS der CLDN18.2-positiven Patienten mit CPS < 1 in der Studie GLOW beträgt 15,5 Monate vs. 12,1 Monate, was einem Unterschied im medianen Überleben von 3,4 Monaten zugunsten von Zolbetuximab entspricht. Gegenüber der Kombinationschemotherapie CAPOX konnte durch Zolbetuximab das Sterberisiko statistisch signifikant um 32 % reduziert werden (HR: 0,680 (95 %-KI [0,467; 0,990]); p = 0,0451). Weiterhin waren die Überlebensraten unter Zolbetuximab deutlich erhöht (24 Monate: 32 % vs. 20 %, 36 Monate: 23 % vs. 12 %), sodass ein relevant höherer Anteil an Patienten unter der Behandlung mit Zolbetuximab von einem Überleben von zwei oder sogar drei Jahren in dieser schwierigen Therapiesituation profitieren kann. Sensitivitäts- und ergänzende Analysen bestätigen den statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt im Gesamtüberleben.

Entsprechend den Anforderungen der frühen Nutzenbewertung ist die Population in der vorliegenden Fragestellung (CLDN18.2-positive Patienten mit CPS < 1) drastisch reduziert. Die Teilpopulation in der Studie GLOW entspricht nur 16 % (172 von 1.072 Patienten) der relevanten Evidenz für die Zulassung (GLOW+SPOTLIGHT, Gesamtpopulation). Vor diesem Hintergrund ist der Effekt zum OS mit einem HR von 0,680 (vs. HR: 0,774 in der Zulassungspopulation aus der Erstbewertung) und gestützt durch die Sensitivitätsanalysen als sehr robust und stark einzuordnen.

Fazit zur Mortalität:

Das Magenkarzinom hat eine schlechte Überlebensprognose und die Patienten im AWG befinden sich in einer palliativen Therapiesituation. Aufgrund der Verlängerung der Überlebensdauer sowie der deutlich erhöhten Überlebensraten gegenüber CAPOX liegt eine bisher nicht erreichte klinisch hochrelevante Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch Zolbetuximab vor. Daraus ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Gegenüber der Kombinationschemotherapie CAPOX zeigte sich im Progressionsfreien Überleben (Bewertung durch IRC) ein positiver Trend (Reduktion des Risikos einer Progression oder des Todes um 31 % (HR: 0,686 (95 %-KI [0,460; 1,021]); $p = 0,0628$). Die Analyse der Bewertung durch den Prüfarzt (HR: 0,621 (95 %-KI [0,428; 0,902]); $p = 0,0120$) sowie die Sensitivitätsanalyse der CLDN18.2-positiven Patienten mit CPS < 1 oder mit unbekanntem CPS (HR: 0,668 (95 %-KI [0,509; 0,877]); $p = 0,0036$) ergaben einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Zolbetuximab im Einklang mit den Ergebnissen aus dem Erstverfahren (HR: 0,712 (95 %-KI [0,610; 0,831]); $p < 0,0001$).

Symptomatik anhand von patientenberichteten Fragebögen

Für die Symptomskalen der patientenberichteten Instrumente zeigten sich in der Gesamtschau keine klinisch relevanten Unterschiede. Ein statistisch signifikanter Nachteil bei den *Time to Event* (TTE)-Analysen zu Übelkeit und Erbrechen trat insbesondere zu Beginn der Behandlung auf (Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX, mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung, 1,5 Monate vs. 3,6 Monate, HR: 2,018 (95 %-KI [1,319; 3,088]); $p = 0,0008$). Unter Berücksichtigung der durchgeführten *Mixed Model for Repeated Measures* (MMRM)-Analysen für den betrachteten Beobachtungszeitraum war der Unterschied nicht von klinischer Relevanz (*Hedges'g*: 0,33 (95 %-KI [0,00; 0,67])). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands anhand der *European Quality of Life Five-Domain Visual Analogue Scale* (EQ-5D-VAS) konnte durch Zolbetuximab mehr als verdoppelt werden (Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX, Zeit bis zur ersten Verschlechterung, 13,9 Monate vs. 6,5 Monate). Der Unterschied war numerisch vorteilhaft zugunsten von Zolbetuximab (HR: 0,811 (95 %-KI [0,490; 1,345]); $p = 0,4183$).

Fazit zur Morbidität:

Für die Nutzendimension Morbidität ist der **Zusatznutzen nicht belegt**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30)

In den Ereigniszeitanalysen ergaben sich keine statistisch signifikanten bzw. klinisch relevanten Unterschiede in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Ergänzende Analysen unter Verwendung gemischter Modelle mit Messwiederholungen unter Berücksichtigung des betrachteten Beobachtungszeitraums zeigen, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität auch unter der zusätzlichen Therapie mit Zolbetuximab und der dadurch erreichten Verlängerung der Überlebenszeit erhalten bleibt.

Fazit zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität:

In der palliativen Behandlungssituation des fortgeschrittenen Magenkarzinoms ist der möglichst lange Erhalt der Lebensqualität ein wichtiges Therapieziel. Für den Gesamtscore des EORTC QLQ-C30-Fragebogens zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Insgesamt konnte die gesundheitsbezogene Lebensqualität durch die zusätzliche Therapie mit Zolbetuximab über den betrachteten Beobachtungszeitraum aufrechterhalten werden.

Für die Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität ist der **Zusatznutzen nicht belegt**.

Sicherheit

In den Gesamtraten (unerwünschte Ereignisse [UE] jeglichen Grades, schwere UE, schwerwiegende UE [SUE], Therapieabbruch aufgrund von UE) lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Bei differenzierter Betrachtung auf *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)-Ebene zeigten sich lediglich drei Nachteile unter Zolbetuximab hinsichtlich des PT „verminderter Appetit“ (schwer und schwerwiegend) sowie der SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ (schwerwiegend). Bei allen drei Ereignissen ist das absolute Risiko mit einer Häufigkeit von 5 (6,0 %) vs. 0 Patienten mit Ereignis jedoch als gering einzustufen. Demnach stellen diese das in der Gesamtschau vergleichbare Sicherheitsprofil unter Hinzunahme von Zolbetuximab zur Kombinationschemotherapie nicht infrage.

Fazit zur Sicherheit:

Die Mehrheit der aufgetretenen Nebenwirkungen spiegelt das bereits bekannte Nebenwirkungsprofil der eingesetzten Chemotherapien wider. Durch die zusätzliche Gabe von Zolbetuximab wird jedoch die Komplexität des Nebenwirkungsprofils durch die Kombination nicht zusätzlich gesteigert. In der Fachinformation sind ein erhöhtes Auftreten von Übelkeit und Erbrechen dokumentiert, die sich mit antiemetischer Prophylaxe mildern oder sogar verhindern lassen können. In der relevanten Teilpopulation der CLDN18.2-positiven Patienten mit CPS < 1 zeigen sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in Bezug auf Übelkeit und Erbrechen.

Unter Abwägung der beobachteten Effekte, insbesondere unter Berücksichtigung der fehlenden statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Gesamtraten an schweren UE (Grad ≥ 3), SUE und Therapieabbrüchen aufgrund von UE in der Teilpopulation a1), sowie trotz der Tatsache, dass Zolbetuximab zusätzlich gegeben wird, ergibt sich insgesamt für die Nutzenbewertung kein fazitrelevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Der **Zusatznutzen** in der Nutzenkategorie Sicherheit ist **nicht belegt**.

Subgruppenebene

Für die Studie GLOW wurden die vom G-BA in der Modulvorlage geforderten Subgruppenanalysen analysiert und dargestellt. Es liegen keine relevanten

Effektmodifikationen vor. Die vollständigen Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen befinden sich im separaten Anhang 4-G.

Fragestellung a2) (Teilpopulation der CLDN18.2-positiven Patienten mit CPS ≥ 1)

Für die vom G-BA definierte Fragestellung liegen keine nutzenbewertungsrelevanten Daten vor. Ungeachtet dessen liegt der Zulassung von Zolbetuximab CLDN18.2 als relevanter Biomarker zur Therapieentscheidung zugrunde. Die Wirksamkeit wurde für die ganze Zulassungspopulation nachgewiesen und im Rahmen des Orphan-Dossiers dargelegt. Diese hat weiterhin ihre Gültigkeit, da sich auch in der klinischen Praxis durch Zolbetuximab ein relevanter Beitrag zur Versorgung und der Adressierung des therapeutischen Bedarfs für die gesamte Zulassungspopulation zeigt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Patienten im Anwendungsgebiet haben eine schlechte Prognose und einen hohen Bedarf an innovativen therapeutischen Optionen. Im Vergleich zu Patienten mit HER2-positiven Tumoren sind die Behandlungsoptionen für Patienten mit HER2-negativen Tumoren deutlich limitiert. Mit CLDN18.2 wurde ein Biomarker identifiziert, durch den für Patienten mit einem HER2-negativen Magenkarzinom ein deutlicher Therapiefortschritt möglich gemacht worden ist.

Zolbetuximab stellt seit Zulassung am 19.09.2024 weiterhin die erste und einzige hochspezifische auf Magenkarzinom-Zellen abzielende Biomarker-basierte Therapie für Patienten mit HER2-negativem, CLDN18.2-positivem Adenokarzinom des Magens und des GEJ dar. Durch die zielgerichtete Behandlung mit Zolbetuximab wird erstmalig der hohe medizinische Bedarf unabhängig von der PD-L1-Expression adressiert.

Zur erneuten Nutzenbewertung nach Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzschwelle wird primär die Studie GLOW (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) zur Ableitung des Zusatznutzens bei CLDN18.2-positiven Patienten mit CPS < 1 gemäß der Festlegung der zVT durch den G-BA herangezogen. Basierend auf der Aussagekraft der Nachweise der Zulassungsstudie GLOW wird der Zusatznutzen mit der Aussagesicherheit „Hinweis“ abgeleitet.

Zolbetuximab zeigt für **CLDN18.2-positive Patienten mit einem CPS < 1 (Fragestellung a1)** folgende klinisch hochrelevante und patientenrelevante Vorteile:

- Eine statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos um 32 % in der therapeutisch schwierigen palliativen Therapiesituation des fortgeschrittenen Magenkarzinoms mit einer Verlängerung des medianen OS um 3,4 Monate. Gleichzeitig wies ein deutlich höherer Anteil an Patienten unter Zolbetuximab ein längerfristiges Überleben von zwei oder drei Jahren im Vergleich zur Chemotherapie auf (Überlebensraten: 24 Monate: 32 % vs. 20 %, 36 Monate: 23 % vs. 12 %). Die Robustheit der Ergebnisse zum Gesamtüberleben wurden durch verschiedene Sensitivitäts- und ergänzende Analysen bestätigt. Vor dem Hintergrund der insgesamt ungünstigen Prognose des

fortgeschrittenen Magenkarzinoms, eines häufig rasch progredienten Krankheitsverlaufs sowie der begrenzten therapeutischen Optionen in nachfolgenden Therapielinien kommt der Chance auf ein längerfristiges Überleben unter der Kombination aus Zolbetuximab und Chemotherapie eine besondere hohe klinische Bedeutung zu. Es liegt eine große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor.

- Eine Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Kombination mit einem handhabbaren Nebenwirkungsprofil, womit ein maßgebliches Therapieziel in dieser schwierigen Indikation erreicht wird. Die auftretenden unerwünschten Ereignisse sind im AWG bereits bekannt sowie therapeutisch managebar, und waren im Studienverlauf überwiegend temporär.

Aufgrund der klinisch relevanten Vorteile im Gesamtüberleben bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Kontrolle der Krankheitssymptome sowie einem therapeutisch managebarem Sicherheitsprofil lässt sich für die CLDN18.2-positive Patienten mit CPS < 1 (Fragestellung a1) insgesamt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.1 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

Sofern Angaben zur Methodik im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dokuments darauf zu verweisen.

Sofern Angaben zur Methodik bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier eingereicht wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (das heißt nicht nur solche, die gegebenenfalls in den relevanten Studien untersucht wurden).

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

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

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 formulieren Sie unabhängig von dem im Verfahren der gemeinsamen klinischen Bewertung definierten Bewertungsumfang die vollständige Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext.

Im vorliegenden Dossier wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen für Zolbetuximab im Vergleich zu der vom G-BA definierten zVT bestimmt.

Patientenpopulation

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

Intervention

Zolbetuximab wird gemäß Fachinformation als intravenöse Infusion über mindestens zwei Stunden am Tag 1 mittels zweiwöchiger oder dreiwöchiger Gabe verabreicht, bis eine Krankheitsprogression oder inakzeptable Toxizität auftritt. Zolbetuximab wird initial mit einer Dosierung von 800 mg/m² Körperoberfläche (KOF) und in den Folgezyklen mit 400 mg/m² (zweiwöchige Gabe) oder 600 mg/m² (dreiwöchige Gabe) KOF vor der nachfolgenden Chemotherapie verabreicht (3). Die Zyklusdauer hängt dabei von der gewählten Kombinationschemotherapie ab.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat im Beratungsgespräch vom 22.08.2025 die Indikation „Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN18.2-positiv sind“ anhand eines PD-L1-basierten-Trennwerts (CPS < 1 vs. CPS ≥ 1) in zwei Teilpopulationen aufgeteilt. Für diese Teilpopulationen wurde durch den G-BA folgende zVT festgelegt (siehe Tabelle 4-3) (4):

Tabelle 4-3: Übersicht über die vom G-BA bestimmten Teilpopulationen einschließlich zVT

Population	zVT gemäß Festlegung des G-BA
<u>Teilpopulation a1):</u> CLDN18.2-positive Patienten mit CPS < 1	Cisplatin + Capecitabin oder Oxaliplatin + Capecitabin (CAPOX) oder Cisplatin + S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) oder Cisplatin + 5-Fluorouracil (5-FU) (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus) oder Cisplatin + 5-FU + Folinsäure (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus) oder Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin oder Epirubicin + Cisplatin + 5-FU oder Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin oder Docetaxel + Cisplatin + 5-FU oder 5-FU + Oxaliplatin + Epirubicin (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus).
<u>Teilpopulation a2):</u> CLDN18.2-positive Patienten mit CPS ≥ 1	Nivolumab (CPS ≥ 5) oder Pembrolizumab, jeweils in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-haltiger Kombinationschemotherapie
Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.	

Die damit einhergehende hierarchische Einordnung der PD-L1- über der CLDN18.2-Expression steht aus Sicht von Astellas nicht im Einklang mit der vorliegenden Evidenz, nationalen und europäischen Leitlinienempfehlungen sowie der klinischen Praxis.

Durch die Einführung zielgerichteter Therapieverfahren beim fortgeschrittenen Magenkarzinom haben sich für die betroffenen Patienten neue Perspektiven eröffnet. Die Erstellung des biogenetischen Profils sollte vor Behandlungsbeginn erfolgen und umfasst gleichermaßen die Expression von CLDN18.2, PD-L1 und andere Zielmutationen. Die Therapiealgorithmen der deutschen S3-Leitlinie und der Leitlinie der DGHO sowie die ESMO *Living Guideline* stellen die zu den aktuell verfügbaren zielgerichteten Therapieansätzen gehörenden Biomarkerprofile gleichwertig nebeneinander (5-8) (weitere Ausführungen siehe Abschnitt 3.1.2 des Moduls 3A sowie Abbildung 1).

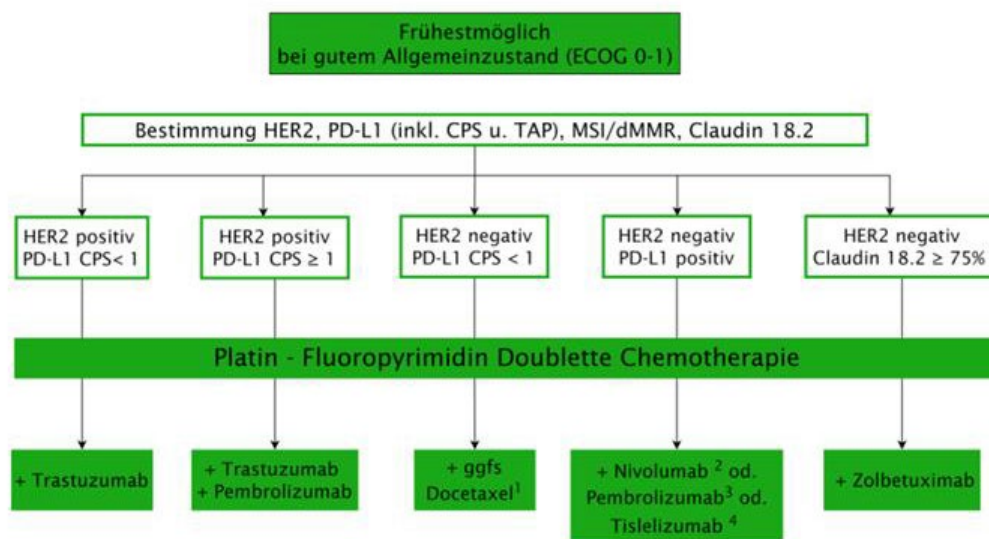


Abbildung 1: Flowchart zur Erstlinientherapie des Magenkarzinoms

Quelle: (5)

Die optimale Therapiestrategie bei Patienten, bei denen CLDN18.2 und PD-L1 parallel auftreten, ist bislang unklar. Für die vom G-BA festgelegte Aufteilung liegt keine Evidenz hinsichtlich eines Vorteils von Immuntherapien spezifisch bei CLDN18.2-positiven Patienten vor. Ferner wurde die Zulassung von Zolbetuximab unabhängig von der PD-L1-Expression ausgesprochen. In der klinischen Praxis zeigt sich, dass Zolbetuximab einen therapeutischen Bedarf für die gesamte Population im Indikationsgebiet adressiert.

Daher vertritt Astellas die Position, dass die im Erstverfahren bewertete Evidenz für die Gesamtindikation weiterhin maßgeblich zur Bewertung des Zusatznutzens von Zolbetuximab und in der Folge die Erstbewertung weiterhin gültig ist. In den Abschnitten 4.1 und 4.4 wird auf die Ergebnisse der Zulassungspopulation analog zum Erstverfahren hingewiesen.

Entsprechend den Vorgaben des G-BA im Beratungsgespräch vom 22.08.2025 werden für die erneute Nutzenbewertung im Folgenden Teilpopulationen anhand des PD-L1-basierten Trennwerts (CPS < 1 vs. CPS ≥ 1) untersucht:

- Fragestellung a1) (CLDN18.2-positive Patienten mit CPS < 1): Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens für Zolbetuximab gegenüber einer vom G-BA definierten Kombinationschemotherapie bei erwachsenen Patienten im AWG mit CPS < 1.
- Fragestellung a2) (CLDN18.2-positive Patienten mit CPS ≥ 1): Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens für Zolbetuximab gegenüber Nivolumab (CPS ≥ 5) oder Pembrolizumab, jeweils in Kombination mit einer Chemotherapie, bei erwachsenen Patienten im AWG mit CPS ≥ 1.

Die zVT für Fragestellung a1) ist in der Zulassungsstudie GLOW als Placebo + CAPOX operationalisiert.

Für die Fragestellung a2) liegen keine nutzenbewertungsrelevanten Daten für Zolbetuximab gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT vor. Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen zu Fragestellung a2) werden im folgenden Abschnitt 4.3 daher nicht dargestellt. Durch die Zulassung ist der medizinische Nutzen jedoch unabhängig vom CPS-Status nachgewiesen. Zolbetuximab leistet einen relevanten Beitrag zur Versorgung und Adressierung des therapeutischen Bedarfs in der gesamten Zulassungspopulation.

Endpunkte

Die Bewertung erfolgt bezüglich der folgenden patientenrelevanten Endpunkte:

Mortalität

- OS

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (*Progression-free Survival*, PFS)
- Patientenberichtete Endpunkte zur Morbidität:
 - Generische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30
 - Krankheitsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25/ SSTO22
 - Schmerzintensität anhand der NRS
 - EQ-5D VAS

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

Sicherheit

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

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Sofern Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von RCT

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patienten-Population (Indikation)	Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN18.2-positiv sind	Patientenpopulationen, die nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechen
2	Intervention	Zolbetuximab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-haltiger Chemotherapie gemäß Fachinformation	Abweichende Intervention oder Dosierung
3	Vergleichstherapie ^a	<u>Teilpopulation mit CPS < 1^b:</u> • Cisplatin + Capecitabin - oder • Oxaliplatin + Capecitabin - oder • Cisplatin + S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) - oder	Abweichende zVT

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
		• Cisplatin + 5-Fluorouracil (5-FU) (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus) - oder • Cisplatin + 5-FU + Folinsäure (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus) - oder • Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin - oder • Epirubicin + Cisplatin + 5-FU - oder • Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin - oder • Docetaxel + Cisplatin + 5-FU - oder • 5-FU + Oxaliplatin + Epirubicin (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus). <u>Teilpopulation mit CPS ≥ 1:</u> • Nivolumab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platinhaltiger Kombinationschemotherapie (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (CPS) ≥ 5) - oder • Pembrolizumab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-haltiger Chemotherapie	
4	Endpunkte (patienten-relevant)	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus der Kategorie: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit	Patientenrelevante Endpunkte werden nicht erfasst
5	Studientyp (Design)	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	Nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien Nicht-klinische Studien Dosisfindungsstudien Tierexperimentelle Studien <i>Case Reports</i> <i>Case Series</i>
6	Studiendauer	Keine Einschränkung.	
7	Vollpublikation	Ja (Studienbericht oder andere Berichte über die Studie, welche eine ausreichende Informationsbasis im Sinne der	<i>Narrative</i> / systematische Reviews Abstracts Poster

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
verfügbar	Verfahrensordnung und damit eine Bewertung der Studie ermöglichen.)	Editorials
a: Gemäß Festlegung der zVT durch den G-BA b: mFOLFOX6 ist als relevante Therapieoption im Versorgungsalltag etabliert, daher werden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben der Studie SPOTLIGHT und der Meta-Analyse GLOW + SPOTLIGHT im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung ebenfalls präsentiert. Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.		

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

Studientyp (Design):

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

Studiendauer:

Bezüglich der Studiendauer wurde keine Einschränkung vorgenommen.

Vollpublikation verfügbar:

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

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

Sofern Angaben zur Methodik der Informationsbeschaffung im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Recherche

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

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

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

Die bibliografische Recherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren Datenbanken (zum Beispiel EMBASE, PsycINFO et cetera) durchgeführt werden.

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

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

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde am 11.03.2026 über die Suchoberfläche Ovid in *MEDLINE*[®] durchgeführt. Die Suche im *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) wurde direkt über die Webseite der *Cochrane-Library* durchgeführt. Für jede Datenbank wurde eine eigene, adaptierte Suchstrategie verwendet. Zur Optimierung der Ergebnisse hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität wurde in den zwei Datenbanken jeweils eine systematische Suche nach RCT zu Zolbetuximab ohne Einschränkung auf das Indikationsgebiet vorgenommen.

Für die Einschränkung der Suchen auf den Studientyp RCT wurden bezüglich *MEDLINE*[®] zusätzlich der Filter von *Cochrane* nach Lefebvre sowie der validierte Filter nach Wong angewendet (9, 10).

Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A1 dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken National Library of Medicine (US) Clinicaltrials.gov (<https://clinicaltrials.gov>), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Clinical Trials Information System (CTIS) (<https://euclinicaltrials.eu/>), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jedem Studienregister/Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie

durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zur Identifizierung relevanter Studien wurden die Studienregister [clinicaltrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov) (<https://www.clinicaltrials.gov>), EU-CTR (www.clinicaltrialsregister.eu) und CTIS (<https://euclinicaltrials.eu/>) nach relevanten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchsucht. Die Suchen erfolgten am 11.03.2026 in allen drei Datenbanken.

Die Suchstrategie richtete sich nach der Syntax und den Optionen der jeweiligen Suchoberfläche. Zur Steigerung der Sensitivität wurde als Suchstrategie nur die jeweilige Intervention Zolbetuximab unter Berücksichtigung von Synonymen und dem Handelsnamen berücksichtigt. Es wurden keine zeitlichen Einschränkungen der Suchen vorgenommen.

Die Suchstrategien sind in Anhang 4-B1 dargestellt.

Entsprechend der Anforderung der Modulvorlage wurde ebenso am 11.03.2026 eine Suche der bereits identifizierten und relevanten Studien im *Clinical Data* Suchportal der *European Medicines Agency* (EMA, <https://clinicaldata.ema.europa.eu>) durchgeführt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

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

Auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht

veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

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

- GLOW: NCT03653507; EUCTR2018-000519-26

Alle ausgewiesenen Treffer wurden hinsichtlich ihrer Relevanz geprüft und gegebenenfalls im Volltext gesichtet. Die Festlegung der Suchbegriffe sowie die Selektion der relevanten Treffer

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

entsprechend der in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien, wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander überprüft.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

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

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Sofern im EU-Dossier die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Basis der Kriterien des IQWiG und der Verfahrensordnung für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie und separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt bewertet (11, 12). Dazu wurden endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und anhand der Bewertungsbögen in Anhang 4-F bewertet.

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

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

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

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

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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-

Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ beziehungsweise STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Sofern im EU-Dossier eine Beschreibung hinterlegt ist, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien dargestellt sind, und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (zum

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

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

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

Beispiel zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

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

Sofern Informationen zu Patientencharakteristika, zu in den relevanten Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten und/oder zu Angaben zu Berechnungsschritten und zur verwendeten Software (insbesondere zum Programmcode) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die für die Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation der Studie GLOW (Teilpopulation der CLDN18.2-positiven Patienten mit CPS < 1; „mITT-Population“) wird anhand der verfügbaren demografischen Daten zu Studienbeginn sowie durch die Behandlungscharakteristika beschrieben. Zudem wurden die Behandlungsarme deskriptiv verglichen. Eine tabellarische Übersicht zu den einzelnen Patientencharakteristika innerhalb der Studie GLOW befindet sich im Abschnitt 4.3.1.2.1. Ergänzend werden auch die Patientencharakteristika der ITT-Population und der Patienten mit unbekanntem CPS-Status gegenübergestellt.

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

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

Mortalität

Gesamtüberleben

Operationalisierung

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

Patientenrelevanz

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

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Operationalisierung

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

Patientenrelevanz

Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet befinden sich in einem inoperablen fortgeschrittenen oder metastasiertem Krankheitsstadium, in welchem keine kurativen Therapiemöglichkeiten mehr zur Verfügung stehen. Eines der Hauptziele der palliativen Therapie ist daher ein möglichst langes Aufrechterhalten des aktuellen Gesundheitszustands/der Lebensqualität durch eine Verzögerung der Krankheitsprogression. Die Diagnose eines Adenokarzinom des Magens/gastroösophagealen Übergangs geht oftmals auch mit mentalen Einschränkungen der Patienten einher. Hinweise sprechen bei Patienten mit Magenkarzinom für eine erhöhte Vulnerabilität für Depression infolge Gewichtsverlustes bzw. Malnutrition (5). Mit schlechter werdender Prognose nimmt gleichzeitig die psychische Belastung des Patienten zu (13). Gleichzeitig bildet die Krankheitsprogression in den Leitlinien ein zentrales Element für die Therapiesteuerung, da der Eintritt einer Krankheitsprogression in der Regel eine Umstellung auf eine neue Behandlung, welche wiederum mit Nebenwirkungen behaftet sein kann, erfordert (5, 6). Folglich ist der Endpunkt PFS im vorliegenden Anwendungsgebiet und Krankheitsstadium als direkt patientenrelevant zu bewerten. Im Rahmen der Erstbewertung wurde das PFS seitens G-BA ergänzend dargestellt.

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

Operationalisierung

Zur Darstellung der Symptomatik wurde der generische Fragebogen EORTC QLQ-C30 herangezogen. Zur Darstellung der krebspezifischen Symptomatik wurde der krankheitsspezifische Fragebogen *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Oesophago-Gastric Module 25* (EORTC QLQ-OG25),

welcher dem krankheitsübergreifenden Fragebogen EORTC QLQ-C30 angegliedert ist und speziell der Erhebung von Magen- und GEJ-Krebs-spezifischen Symptomen dient, erhoben.

Um sicherzustellen, dass relevante Symptome angemessen abgedeckt wurden, wurden im Anschluss an den EORTC QLQ-OG25 zusätzlich zwei Items des *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Stomach 22* (EORTC QLQ-STO22, ebenfalls ein krankheitsspezifischer Fragebogen) abgefragt.

EORTC QLQ-C30

Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen erfasst die Symptomatik anhand der Dimensionen „Fatigue“, „Übelkeit und Erbrechen“, „Schmerz“, „Dyspnoe“, „Schlaflosigkeit“, „Appetitverlust“, „Obstipation“, „Durchfall“ und „Finanzielle Schwierigkeiten“ und besteht insgesamt aus 30 Fragen, die einer Globalskala (Werte 1–7), den fünf Multi-Item-Funktionsskalen sowie drei Symptomskalen und sechs einzelnen Items zugeordnet werden können (Werte 1–4) (14).

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

EORTC QLQ-OG25

Der Fragebogen EORTC QLQ-OG25, welcher dem krankheitsübergreifenden Fragebogen EORTC QLQ-C30 angegliedert ist, dient speziell der Erhebung von Magen- und GEJ-Krebs-spezifischen Symptomen. Die Patienten schätzen selbst anhand von 25 Items ihre derzeitige Symptomatik und Schmerzzustand ein. Das Modul besteht aus sechs Skalen (Dysphagie, Essenseinschränkungen, Reflux, Odynophagie, Schmerzen und Unwohlsein sowie Angstzustände), sowie zehn Einzelitems (Essen vor anderen, trockener Mund, Geschmacksprobleme, Körperbild, Schwierigkeiten beim Schlucken von Speichel, Erstickungsanfälle beim Schlucken, Schwierigkeiten beim Husten, Schwierigkeiten beim Sprechen, Gewichtsverlust und Haarausfall). Die Einschätzungen der Patienten können generell mit Hilfe einer Werteskala von 1 („überhaupt nicht“) bis 4 („sehr“) Punkten angegeben werden. Diese Punktzahlen werden mittels linearer Transformation in eine Skala überführt, die von 0–100 reicht. Für die Symptomskalen und -items repräsentieren höhere Werte eine größere und niedrigere Werte eine geringere Ausprägung eines Symptoms.

EORTC QLQ-STO22

Um sicherzustellen, dass relevante Symptome angemessen abgedeckt wurden, wurden im Anschluss an den EORTC QLQ-OG25 in der Studie GLOW zusätzlich zwei Items des STO22 abgefragt. Der EORTC QLQ-STO22 ist ein Magenkarzinom-spezifisches Zusatzmodul zum

EORTC QLQ-C30 umfasst 22 Items. Es besteht insgesamt aus fünf Symptomskalen (Dysphagie, Schmerzen, Reflux, Ernährungseinschränkungen und Angst) und vier Einzelsymptomen (trockener Mund, Körperbild, Haarausfall, Geschmacksverlust). Die beiden zusätzlich abgefragten Items beziehen sich auf das Aufstoßen und zu Galle oder Säure im Mund (*Belching*-Subskala). Die Einschätzungen der Patienten können generell mit Hilfe einer Werteskala von 1 („überhaupt nicht“) bis 4 („sehr“) Punkten angegeben werden. Diese Punktzahlen werden mittels linearer Transformation in eine Skala überführt, die von 0–100 reicht. Für die Symptomskalen und -items repräsentieren höhere Werte eine größere und niedrigere Werte eine geringere Ausprägung eines Symptoms.

Gemäß den Antworten zu häufig gestellten Fragen auf der Webseite des G-BA für den EORTC QLQ-C30 sowie den entsprechenden validierten krankheitsspezifischen Ergänzungsmodulen wird die Responseschwelle (*Minimal Important Difference*, MID) ≥ 10 Punkte als adäquat angesehen (15). Somit werden für patientenberichtete Endpunkte primär Ereigniszeitanalysen, einschließlich der im initialen Nutzenbewertungsverfahren zu Zolbetuximab seitens G-BA geforderten Angaben zu Zensierungsgründen dargestellt.

Als Analyse zur Untersuchung der Effekte im gesamten Beobachtungszeitraum für mit Skalen erhobene patientenberichtete Endpunkte (*Patient Reported Outcomes*, PRO) stellt die Analyse in einem MMRM die methodisch am besten geeignete Herangehensweise dar. Im Gegensatz zu zeitpunktbezogenen oder dichotomen Auswertungen, die auf vollständigen Erhebungen zu einzelnen Zeitpunkten angewiesen sind und bei Patientenabgängen (z. B. krankheitsbedingter Abbruch, *Loss to Follow-up*) oder fehlenden Fragebogendaten an Aussagekraft verlieren, erlaubt ein MMRM die Nutzung aller verfügbaren longitudinalen Beobachtungen pro Patient. Dadurch können auch bei partiell fehlenden Daten robuste und unverzerrte Schätzungen der mittleren Veränderungen gegenüber Baseline je Behandlungsarm und Visite abgeleitet werden. Diese effiziente Nutzung der vorhandenen Datenbasis unterstützt eine valide Bewertung der Behandlungseffekte unter den gegebenen Datenbedingungen. Somit werden MMRM-Analysen ergänzend zu den Ereigniszeitanalysen dargestellt.

Patientenrelevanz

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

Schmerzintensität nach NRS

Operationalisierung

Die Schmerzintensität wurde mittels einer numerischen Bewertungsskala (NRS) erhoben. Die Schmerz-NRS ist eine 11-stufige numerische Ratingskala zur Selbstbeurteilung der Intensität der auftretenden Schmerzen (0 = „kein Schmerz“ bis 10 = „schlimmster vorstellbarer

Schmerz“). Die Patienten wurden gebeten, die Zahl von 0 bis 10 einzukreisen, die ihre schlimmsten Schmerzen in den letzten 24 Stunden am besten beschreibt.

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

Zur Analyse longitudinaler Daten anhand einer MMRM-Analyse siehe die Angaben zur Operationalisierung im vorhergehenden Abschnitt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30; des EORTC QLQ-OG25 und des EORTC QLQ-STO22“.

Patientenrelevanz

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

EQ-5D VAS

Operationalisierung

Bei dem *European Quality of Life Five-Domain Scale-Five-Level Scale* (EQ-5D-5L) handelt es sich um ein standardisiertes, krankheitsübergreifendes, patientenrelevantes Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie des Gesundheitszustandes, welches bereits mehrfach in Nutzenbewertungsverfahren herangezogen wurde. Das Messinstrument besteht aus einer deskriptiven Beschreibung des Gesundheitszustandes und einer visuellen Analogskala (VAS; *Visual Analogue Scale*). Im ersten Teil beantworten die Patienten Fragen zu den fünf Domänen Beweglichkeit/Mobilität, Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit, welche jeweils anhand einer 5-Punkteskala („kein Problem“, „leichtes Problem“, „moderates Problem“, „schwerwiegendes Problem“, „ernsthaftes Problem“) bewertet werden. Im zweiten Teil quantifizieren die Patienten ihren generellen Gesundheitszustand anhand einer VAS, welche von 0 bis 100 (0 = schlechtester vorstellbarer Zustand, 100 = bester vorstellbarer Zustand) reicht (16).

Es wurde nur die EQ-5D VAS als patientenrelevanter Endpunkt herangezogen.

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

Zur Analyse longitudinaler Daten anhand einer MMRM-Analyse siehe die Angaben zur Operationalisierung im vorhergehenden Abschnitt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30; des EORTC QLQ-OG25 und des EORTC QLQ-STO22“.

Patientenrelevanz

Die EQ-5D VAS gilt als ein weit verbreitetes und valides Instrument zur standardisierten Erhebung des Gesundheitszustandes durch die Patienten. Die Erhebung des Gesundheitszustandes mittels EQ-5D VAS wurde bereits im Nutzenbewertungsverfahren von Ramucirumab sowie Nivolumab sowie bei Patienten mit fortgeschrittenen Adenokarzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs vom G-BA als patientenrelevant angesehen (2, 17, 18).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

Operationalisierung

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Eine Beschreibung des Fragebogens findet sich unter dem Endpunkt „Symptomatik“.

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

Gemäß den Antworten zu häufig gestellten Fragen auf der Webseite des G-BA für den EORTC QLQ-C30 sowie den entsprechenden validierten krankheitsspezifischen Ergänzungsmodulen wird die Responseschwelle ($MID \geq 10$ Punkte) als adäquat angesehen (15).

Zur Analyse longitudinaler Daten anhand einer MMRM-Analyse siehe die Angaben zur Operationalisierung im vorhergehenden Abschnitt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30; des EORTC QLQ-OG25 und des EORTC QLQ-STO22“.

Patientenrelevanz

In der palliativen Behandlungssituation des fortgeschrittenen Magenkarzinoms ist der möglichst lange Erhalt der Lebensqualität ein wichtiges Therapieziel. Bei onkologischen Indikationen dient der Fragebogen EORTC QLQ-C30 als anerkanntes, validiertes Messinstrument zur Erhebung der Symptomatik bzw. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten (19).

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Operationalisierung

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

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

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Operationalisierung

Die individuellen UE für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ wurden nach *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) 25.0 kodiert und wie folgt selektiert:

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

Schwere unerwünschte Ereignisse

Operationalisierung

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

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

- Grad 5 (Tod): Tod aufgrund eines unerwünschten Ereignisses

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Operationalisierung

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

- tödlich verlief;
- lebensbedrohlich war (ein UE wurde als lebensbedrohlich entsprechend der Einschätzung des Prüfarztes oder des Sponsors betrachtet, wenn dessen Auftreten den Patienten einem unmittelbaren Todesrisiko aussetzte. UE, deren Auftreten in einer schwereren Form möglicherweise den Tod verursacht hätten, wurden nicht eingeschlossen);
- eine bleibende oder signifikante Behinderung/Unfähigkeit oder eine erhebliche Beeinträchtigung der Fähigkeit, die üblichen Aktivitäten des alltäglichen Lebens zu verrichten, nach sich zog;
- bei Nachkommen von Personen, welche die Prüfsubstanz erhielten, zu einer angeborenen Anomalie/einem angeborenen Geburtsdefekt führte;
- eine stationäre Hospitalisierung erforderlich machte (mit Ausnahme von im Rahmen der Studie geplanten medizinischen Verfahren) oder eine Verlängerung der Hospitalisierung des Patienten nach sich zog (ausgenommen, sofern die Verlängerung einer geplanten Hospitalisierung nicht durch ein UE verursacht wurde). Eine Hospitalisierung zur Behandlung/Beobachtung/Untersuchung, welche durch ein UE verursacht war, wurde als schwerwiegend eingestuft.
- oder anderweitig ein medizinisch wichtiges Ereignis darstellte.

Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse

Operationalisierung

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

Patientenrelevanz der Sicherheitsendpunkte

Die Patientenrelevanz zu den Sicherheitsendpunkten ist damit begründet, dass unerwünschte Wirkungen einen individuell wahrgenommenen oder objektiv feststellbaren physischen oder psychischen Schaden für den Patienten darstellen, der zu Verkürzung der Lebenserwartung, Erhöhung der Morbidität oder Beeinträchtigung der Lebensqualität führt oder führen kann (12). Weiterhin können UE eine direkte Übertragung der Morbidität, wie z. B. Beschwerden, Komplikationen oder den Progress der Grunderkrankung darstellen.

4.2.5.2.3 Auswertungsmethodik

Analysesets

- Die ITT-Population war in der Studie GLOW definiert als alle Patienten, die in einen der Behandlungsarme randomisiert wurden. Patienten wurden entsprechend der Randomisierung ausgewertet, unabhängig von der tatsächlich erhaltenen Behandlung.
 - Im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier wird, in Übereinstimmung mit der zVT, die m(modified)ITT-Population für Zusammenfassungen der demografischen Merkmale, der Baselinecharakteristika sowie für alle Wirksamkeitsanalysen (Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) der Studie GLOW herangezogen. Die mITT-Population entspricht der Teilpopulation der CLDN18.2-positiven Patienten mit CPS < 1 der ITT-Population der Studie GLOW und wird im Dossier kurz als „mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)“ bezeichnet.
 - Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wird ein weiteres Analyseset, welches die kombinierte Teilpopulation aus CLDN18.2-positiven Patienten mit einem CPS < 1 und Patienten mit unbekanntem CPS umfasst, für die Auswertung des OS und PFS herangezogen (siehe Abschnitt 4.2.5.4). Diese Teilpopulation der Studie GLOW wird im Dossier kurz als „CLDN18.2+, CPS < 1 / CPS unbekannt“ bezeichnet.
 - Die ITT-Population bildet die gesamten Zulassungspopulation von Zolbetuximab im Anwendungsgebiet ab und wird im vorliegenden Dossier ergänzend als Sensitivitätsanalyse beim OS und beim PFS herangezogen.
- Das Safety-Analysis-Set (SAF) war in der Studie GLOW definiert als alle Patienten, die mindestens eine Dosis eines Bestandteils der Studienmedikation Zolbetuximab/Placebo/CAPOX erhalten haben. Die Patienten wurden auf Basis der tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert.
 - In Analogie zur mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1) wird die mSAF-Population (CLDN18.2+, CPS < 1) für alle Sicherheitsanalysen herangezogen.
 - Als Sensitivitätsanalyse wird die kombinierte Teilpopulation der CLDN18.2-positiven Patienten mit CPS < 1 oder mit unbekanntem CPS zur Auswertung der Endpunkte zur generellen Sicherheit herangezogen (siehe Abschnitt 4.2.5.4).

Tabelle 4-5: Übersicht der im Dossier präsentierten Analysesets der Studie GLOW

Population	Zolbetuximab + CAPOX N	Placebo + CAPOX N	Fragestellung
Teilpopulation: CLDN18.2-positive Patienten mit CPS < 1 OS/PFS: mITT (CLDN18.2+, CPS < 1) / Sicherheit: mSAF (CLDN18.2+, CPS < 1)	84 / 83	88 / 87	Fragestellung a1)
kombinierte Teilpopulation: CLDN18.2-positive Patienten mit CPS < 1 und Patienten mit unbekanntem CPS (CLDN18.2+, CPS < 1 / CPS unbekannt) ^a : OS, PFS / Sicherheit	174 / 173	173 / 171	Sensitivitätsanalyse zu OS/PFS/Sicherheit
Zulassungspopulation: ITT	254	253	Sensitivitätsanalyse zu OS/PFS
a: Basierend auf der Festlegung der zVT durch den G-BA wurde die Analysepopulation der Studie GLOW eingeschränkt auf Patienten mit CPS < 1 (mITT-Population). Der PD-L1 Status war bei 175 von 507 Patienten unbekannt. Die Untersuchung des PD-L1-Status war im Studienprotokoll nicht präspezifiziert. Es kann plausibel angenommen werden, dass das Kollektiv der Patienten mit unbekanntem PD-L1 Status einen relevanten Anteil an Patienten mit CPS < 1 umfasst. Da diejenigen Patienten mit CPS < 1 innerhalb des Kollektivs mit unbekanntem PD-L1 Status jedoch nicht identifiziert werden können, wird zur Untersuchung der Robustheit der Ergebnisse der Hauptanalyse (mITT [CLDN18.2-positive Patienten mit CPS < 1]) für das Gesamtüberleben und die Gesamtraten der Sicherheitsendpunkte eine Sensitivitätsanalyse für die kombinierte Teilpopulation von Patienten mit CPS < 1 oder Patienten mit unbekanntem CPS dargestellt (CLDN18.2+, CPS < 1 / CPS unbekannt). Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.			

Datenschnitte

Für die Studie GLOW liegen zwei Datenschnitte vor:

- Primärer Datenschnitt vom 07.10.2022 (finale Analyse des PFS und Interimsanalyse des OS)
- Finaler Datenschnitt vom 12.01.2024 (finale Analyse des OS)

Der finale Datenschnitt zum 12.01.2024 wurde durch den G-BA als maßgeblich eingestuft und in der Nutzenbewertung zu Zolbetuximab herangezogen (20). Der primäre Datenschnitt wurde auf einen Informationsgewinn sowie auf Konsistenz geprüft. Im Vergleich zum finalen Datenschnitt ergab sich kein Informationsgewinn. In der Folge wird in Abschnitt 4.3 ausschließlich der finale Datenschnitt dargestellt.

Auswertungen der Endpunkte

Die Ergebnisse zu in der Studie berichteten patientenrelevanten Endpunkten wurden für die jeweiligen Behandlungsarme beschrieben und verglichen.

Ereigniszeitanalysen

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

In der Studie GLOW wurden folgende Stratifizierungsfaktoren verwendet:

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

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

Für den Endpunkt OS wurden zudem Kaplan-Meier-Schätzer und die zugehörigen 95 %-KI der Wahrscheinlichkeit, nach 12, 24 und 36 Monaten ohne Ereignis zu bleiben, ermittelt.

Binäre Analysen

Basierend auf der vergleichbaren Beobachtungsdauer (siehe Tabelle 4-16) und aufgrund der Forderung des G-BA im Rahmen der Erstbewertung werden für die Sicherheitsendpunkte binäre Analysen durchgeführt (21).

Relative Risiken (RR) und *Odds Ratios* (OR) sowie zugehörige 95 %-KI wurden für die Sicherheitsendpunkte basierend auf der logit-Methode auf Basis der mSAF-Population ermittelt. Risikodifferenzen (*Risk Difference*, RD) wurden ermittelt als die Differenzen der absoluten Risiken und basieren samt zugehöriger 95 %-KI auf der Cochrane-Mantel-Haenszel-Methode. Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen.

Deskriptive Analysen

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

Als ergänzende Analyse zur Untersuchung der Effekte im gesamten Beobachtungszeitraum von PRO-(Sub)-Skalen wird ein MMRM verwendet. Das MMRM basiert auf *Mixed-Effects*-Modellen und berücksichtigt die wiederholten Messungen eines Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten. Entsprechend wird auf Subjektebene eine Kovarianz-Matrix modelliert. Das Modell umfasst die Faktoren Behandlung, Baseline-Wert, Studienvisite und Stratifizierungsfaktoren sowie die Interaktionen Baseline $\times$ Visite und Behandlung $\times$ Visite als

Kovariaten. Für jede Behandlungsgruppe wurde eine separate unstrukturierte Kovarianz-Matrix angenommen. Im vorliegenden Modell werden die Daten bis einschließlich Zyklus 13 analysiert, um > 20 Patienten pro Arm einschließen zu können.

Für den Vergleich zwischen den Studienarmen wird, neben der Differenz der *Least Squares* (LS)-Mean-Veränderung (Δ LS-Mean) sowie des zugehörigen 95 %-KI und p-Wertes aus der zuvor beschriebenen MMRM-Analyse gegenüber Baseline die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von *Hedges' g* und zugehörigen 95 %-KI berechnet.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als fünf Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie zum Beispiel Bayes'sche Verfahren, Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle oder das Beta-Binomialmodell^{6,7} in Erwägung gezogen werden.

Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels *Hedges' g*, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In

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

⁶ Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. *Res Syn Methods* 2024; 15: 275-287.

⁷ IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023 [online]. IQWiG, Köln, 2023. <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.

begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁸ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{9, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (zum Beispiel p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zur eingesetzten Methodik für Meta-Analysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

⁸ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁹ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

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

Sofern Informationen zu durchgeführten Sensitivitätsanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Sensitivitätsanalysen zum OS

Kombinierte Teilpopulation aus CLDN18.2-positiven Patienten mit CPS < 1 und Patienten mit unbekanntem CPS

In der Studie GLOW war bei einem Drittel der Patienten der PD-L1-Status unbekannt (90/254 Patienten im Zolbetuximab-Arm und 85/253 Patienten im Kontrollarm, siehe Tabelle 4-13). Die Untersuchung des PD-L1-Status war im Studienprotokoll nicht präspezifiziert. Die Testung erfolgte nachträglich. Insbesondere in den chinesischen Studienzentren konnte der PD-L1-Status der Patienten regelhaft nicht erhoben werden. Regulatorische Bestimmungen ließen eine Testung nicht zu. Daher stammen die Patienten mit unbekanntem CPS überwiegend aus dem asiatischen Raum (siehe Tabelle 4-13).

Es kann plausibel angenommen werden, dass das Kollektiv der Patienten mit unbekanntem PD-L1-Status einen relevanten Anteil an Patienten mit CPS < 1 umfasst. Da diejenigen Patienten mit CPS < 1 innerhalb des Kollektivs mit unbekanntem PD-L1-Status jedoch nicht identifiziert werden können, wird zur Untersuchung der Robustheit der Ergebnisse der Hauptanalyse (mITT [CLDN18.2-positive Patienten mit CPS < 1]) für das OS, das PFS und die Gesamtraten der Sicherheitsendpunkte eine Sensitivitätsanalyse für die kombinierte Teilpopulation aus CLDN18.2-positiven Patienten mit CPS < 1 und Patienten mit unbekanntem CPS dargestellt (CLDN18.2-positive Patienten mit CPS < 1 / CPS unbekannt).

Komplementär zur Hauptanalyse unter Ausschluss aller Patienten mit unbekanntem PD-L1-Status bildet diese Sensitivitätsanalyse die Extremannahme ab, dass alle Patienten mit unbekanntem PD-L1-Status in das Kollektiv der Patienten mit CPS < 1 fallen bzw. der Anteil an Patienten mit CPS ≥ 1 innerhalb des Gesamtkollektivs aus Patienten mit bekanntem CPS < 1 und Patienten mit unbekanntem PD-L1-Status vernachlässigbar ist. Die Robustheit der Hauptanalyse sowie ein geringes Verzerrungspotential der Therapieeffekte von Zolbetuximab hinsichtlich der Vernachlässigung des Kollektivs mit unbekanntem PD-L1-Status kann als gegeben angenommen werden, wenn sich unter vollständigem Einbezug der Patienten mit unbekanntem PD-L1-Status konsistente Effektschätzer zur Hauptanalyse zeigen.

Studie SPOTLIGHT (mITT-Population)

Im vorliegenden Dossier werden ergänzend Ergebnisse zum Gesamtüberleben der Zulassungsstudie SPOTLIGHT (Komparator mFOLFOX6) für die mITT-Population (CLDN18.2-positive Patienten mit CPS < 1) dargestellt, da diese neben den Daten der Studie GLOW relevant für die Einordnung der Effekte und den Stellenwert von Zolbetuximab im Versorgungsalltag sind. Es erfolgt keine erneute Beschreibung bzw. ausführliche

Ergebnisdarstellung über alle Endpunkte hinweg. Für Details zur Studie sowie weitere Ergebnisse wird auf das erste Nutzenbewertungsverfahren verwiesen (2). Die Methodik der Studie SPOTLIGHT entspricht den in Abschnitt 4.2.5.2.3 beschriebenen Analysen der Studie GLOW.

Meta-Analyse der Studien SPOTLIGHT und GLOW (mITT-Population)

Der G-BA hat in der ersten Nutzenbewertung zu Zolbetuximab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-haltiger Chemotherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet (Beschlussdatum: 17.04.2025) zur Ableitung des Zusatznutzen für die Gesamtpopulation die Studien SPOTLIGHT und GLOW sowie die Meta-Analyse beider Studien herangezogen. Die Studien SPOTLIGHT und GLOW sind multizentrische, internationale randomisiert-kontrollierte klinische Studien. Die Interventionen (neben Zolbetuximab eine Fluoropyrimidin- und Platin-haltige Kombinationschemotherapie) waren über beide Studien hinweg medizinisch-inhaltlich vergleichbar. Daher wird die Meta-Analyse der Studien SPOTLIGHT und GLOW für die Teilpopulation der CLDN18.2-positiven Patienten mit CPS < 1 als Sensitivitätsanalyse zum OS zur Untersuchung der Robustheit der Ergebnisse der beiden Einzelstudien ergänzend dargestellt.

Die Ergebnisse zum OS der Studien SPOTLIGHT und GLOW wurden auf Basis individueller Patientendaten zusammengefasst. Behandlungseffekte samt Konfidenzintervalle und p-Werte wurden unter Verwendung analoger Methodik zu den Einzelstudien mit zusätzlichen Strata für Studie auf Basis der gepoolten Populationen ermittelt.

Weitere Sensitivitätsanalysen zum OS im klinischen Versorgungsalltag (mITT-Population)

REI-Analysen: Erwartbare Effekte bei Minimierung von Dosisunterbrechungen und Therapieabbrüchen aufgrund von Übelkeit und Erbrechen

In den klinischen Studien zu Zolbetuximab wurden erhöhte Raten der bereits im Anwendungsgebiet bekannten Nebenwirkungen Übelkeit und Erbrechen festgestellt, die aufgrund von damit teilweise assoziierten Dosisunterbrechungen oder dem Abbruch der Therapie auch die Wirksamkeit von Zolbetuximab beeinträchtigen können. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurde daher untersucht, welcher Effekt im Gesamtüberleben erwartbar wäre, wenn Dosisunterbrechungen bzw. Therapieabbrüche aufgrund von Übelkeit und Erbrechen minimiert würden. Dabei wird für jede Visite ermittelt, zu welchem Anteil die bis zur Visite tatsächlich erhaltende kumulative Dosis der geplanten kumulativen Dosis entspricht (Relativer Expositionsindex, REI). Patienten, die aufgrund eines Ereignisses zu Übelkeit oder Erbrechen < 75 % bzw. < 80 % der geplanten kumulativen Dosis erhalten haben, sowie Patienten, die aufgrund eines Ereignisses zu Übelkeit oder Erbrechen innerhalb von 63 bzw. 180 Tagen die Studienmedikation abgesetzt haben, werden in den REI-Analysen zensiert.

Patienten mit Steroidbehandlung im Rahmen der Antiemese oder als Begleitmedikation

Gemäß Fachinformation sollten Patienten im Rahmen des Managements von Übelkeit und Erbrechen vor jeder Zolbetuximab-Infusion eine antiemetische Prämedikation mit einer Kombination aus Antiemetika (z. B. NK-1-Rezeptorantagonisten und 5-HT3-

Rezeptorantagonisten sowie andere Arzneimittel, soweit indiziert) erhalten (3). Eine Prämedikation mit systemischen Kortikosteroiden kann dabei gemäß Fachinformation in Betracht gezogen werden. Die Kombination aus Kortikosteroid, NK-1-Rezeptorantagonisten und 5-HT₃-Rezeptorantagonisten ist als wirksame antiemetische Therapie im Krankenhausalltag etabliert und wird in Leitlinien empfohlen (22, 23).

Im Studienprotokoll der Studie GLOW wurde der Einsatz von Steroiden vor dem Hintergrund des zum damaligen Zeitpunkt noch unklaren Einflusses auf die Wirksamkeit von Zolbetuximab nicht regelhaft empfohlen. Entsprechend wurde eine antiemetische Prophylaxe ohne regelhaften Einsatz von Steroiden umgesetzt, diese kamen bei 34 % der Patienten in der ITT-Population zum Einsatz (24).

Gemäß der aktuellen Fachinformation kann der Einsatz von Steroiden als Bestandteil einer Antiemese vor und während der Behandlung entsprechend nationaler Richtlinien in Betracht gezogen werden (3, 5, 6). Für den klinischen Versorgungsalltag ist daher von einem breiteren Einsatz auszugehen, was eine verbesserte Therapieadhärenz erwarten lässt. Vor diesem Hintergrund ist anzunehmen, dass das therapeutische Wirksamkeitspotenzial von Zolbetuximab besser ausgeschöpft werden kann. Diese Annahme wird durch eine kürzlich erschienene *Ad-hoc*-Analyse unterstützt (24, 25).

Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurde dazu innerhalb der CLDN18.2-positiven Patienten mit CPS < 1 nur die Teilpopulation der Patienten untersucht, die im Rahmen der Antiemese oder als Begleitmedikation eine systemische Steroidbehandlung erhalten hatten.

Ergänzende Darstellung zum OS: Ergebnisse der Zulassungspopulation (ITT)

Wie in Abschnitt 4.1 ausgeführt, ist aus Sicht von Astellas die im Erstverfahren bewertete Evidenz basierend auf der meta-analytischen Zusammenfassung der zulassungsbegründenden RCT GLOW und SPOTLIGHT für die Gesamtindikation weiterhin maßgeblich zur Bewertung des Zusatznutzens von Zolbetuximab und in der Folge die Erstbewertung weiterhin gültig.

Aufgrund ihrer klinischen Relevanz und zur Einordnung der Ergebnisse der mITT-Population (CLDN18.2+ CPS < 1) in den Kontext der Zulassungsevidenz werden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben der Studien GLOW und SPOTLIGHT sowie der Meta-Analyse beider Studien für die gesamte Zulassungspopulation (ITT) ergänzend dargestellt.

Sensitivitätsanalyse zum PFS

Bewertung durch den Prüfarzt

Zusätzlich zur Bewertung des PFS durch das IRC wird als Sensitivitätsanalyse die Bewertung durch den Prüfarzt dargestellt.

Teilpopulation der CLDN18.2-positiven Patienten mit CPS < 1 oder Patienten mit unbekanntem CPS

Analog der Methodik beim Gesamtüberleben werden die PFS-Ergebnisse der Teilpopulation „CLDN18.2-positive Patienten mit CPS < 1 oder Patienten mit unbekanntem CPS“ der Studie GLOW als Sensitivitätsanalyse herangezogen.

Ergänzende Darstellung: Ergebnisse der Zulassungspopulation (ITT)

Analog der Methodik beim Gesamtüberleben werden die Ergebnisse zum PFS der Studie GLOW in der gesamten Zulassungspopulation (ITT) aufgrund ihrer klinischen Relevanz und zur Einordnung der Ergebnisse der mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1) in den Kontext der Zulassungsevidenz ergänzend dargestellt.

Sensitivitätsanalysen zu Sicherheitsendpunkten***Kombinierte Teilpopulation aus CLDN18.2-positiven Patienten mit CPS < 1 und Patienten mit unbekanntem CPS***

Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse der mSAF-Population (CLDN18.2+, CPS < 1) werden die Hauptkategorien der Sicherheitsendpunkte für die kombinierte Teilpopulation aus CLDN18.2-positiven Patienten mit CPS < 1 und unbekanntem CPS als Sensitivitätsanalyse herangezogen.

Für alle beschriebenen Sensitivitätsanalysen werden keine Subgruppenanalysen dargestellt.

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

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (zum Beispiel die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere beziehungsweise –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sofern für die Krankheitsschwere mehrere Definitionen beziehungsweise Operationalisierungen vorliegen, ist eine Auswahl zu begründen. Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, sollten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu den im Studienprotokoll festgelegten Stratifikationsfaktoren sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Grundsätzlich soll für die Definition beziehungsweise Operationalisierung der Subgruppen einschließlich der Trennwerte auf a priori geplante und in Studienunterlagen festgelegte Subgruppenanalysen zurückgegriffen werden.

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

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

Sofern Informationen zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Gemäß den Anforderungen der Verfahrensordnung bzgl. der Auswertung von Subgruppen werden für die Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit folgende Subgruppenanalysen für die Studie GLOW durchgeführt:

Subgruppenanalysen zu Stratifikationsfaktoren:

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

Weitere Subgruppenanalysen:

- Altersgruppe 1 (≤ 65 Jahre vs. > 65 Jahre)
- Altersgruppe 2 (≤ 75 Jahre vs. > 75 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)

Alle genannten Subgruppen waren *a priori* im Studienprotokoll definiert.

Die Krankheitsschwere wird anhand der Subgruppe „Anzahl der Organe mit Metastasen (0-2 vs. ≥ 3)“ operationalisiert. Retrospektive Analysen aus Krebsregisterdatenbanken zeigen, dass Patienten mit multiplen Metastasen im Vergleich zu Patienten mit singulären metastatischen Manifestationen ein kürzeres Gesamtüberleben aufweisen (26-28). Patienten mit ≥ 2 Metastasen haben unabhängig von der Lokalisation der Metastasen eine gleichermaßen schlechte Prognose (29). Somit ist die Anzahl der Metastasen direkt mit der Krankheitsschwere assoziiert.

Eine Übersicht der durchgeführten Subgruppen ist Tabelle 4-74 zu entnehmen.

Methodik der Subgruppenanalysen

Die Subgruppenanalysen werden gemäß den Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.2 für die relevante Teilpopulation der Studie GLOW der CLDN18.2-positiven Patienten mit CPS < 1 dargestellt.

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

Die Subgruppenauswertung der binären Endpunkte basierte auf der logit-Methode. Der p-Wert für das unstratifizierte Verfahren basierte auf dem Chi-Quadrat-Test oder dem exakten Test nach Fischer (wenn die $n < 5$ ist). Der Berechnung des Interaktions-p-Wertes (*type 3 likelihood ratio test*) lag ein log-binominales-Regressionsmodell mit Termen für Behandlung, Subgruppe und der Interaktion aus Subgruppe und Behandlung zugrunde.

Im Zuge der Subgruppenanalysen wurden mögliche Effektmodifikationen bezüglich der Effektschätzer mit Hilfe des Interaktions-p-Wertes untersucht und tabellarisch dargestellt. Bei Vorliegen einer signifikanten Interaktion ($p < 0,05$) wurden die Ergebnisse für die jeweiligen Subgruppen separat berichtet und beschrieben. Die Quantifizierung der Unterschiede zwischen den Behandlungen in jeder Subgruppe erfolgte für Ereigniszeitanalysen anhand des HR einschließlich 95 %-KI und p-Wert. Für binäre Analysen wurden das Relative Risiko und Odds Ratios sowie zugehörige 95 %-KI basierend auf der logit-Methode ermittelt. Risikodifferenzen wurden ermittelt als die Differenzen der absoluten Risiken und basieren samt zugehöriger 95 %-KI auf der Cochrane-Mantel-Haenszel-Methode.

Subgruppen ohne statistisch signifikante Interaktion werden im separaten Anhang 4-G dargestellt.

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

Für MMRM-Analysen wurden aufgrund der kleinen Gruppengröße und nicht konvergierender Modelle keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Methoden zur Durchführung indirekter Vergleiche entwickelt. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen¹⁰. Eine Ausnahme stellt das Vorliegen eines dramatischen Effekts dar. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. (1997)¹¹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „MTC Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Gängige Verfahren für

¹⁰ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDs_IBS_DR.pdf.

¹¹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

Netzwerk-Meta-Analysen sind hierbei Bayes'sche Methoden nach Lu und Ades (2004)¹² sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)¹³.

Zur Durchführung frequentistischer Netzwerk-Meta-Analysen hat sich seit einiger Zeit das Programm netmeta¹⁴ etabliert. Wie in paarweisen Meta-Analysen sollte auch bei Netzwerk-Meta-Analysen standardmäßig ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt werden.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nur durch Zufall erklärbar ist¹⁵.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators beziehungsweise der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{16, 17, 18}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und gegebenenfalls Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die*

¹² Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹³ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹⁴ Balduzzi S, Rücker G, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T, Salanti G, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: An R Package for Network Meta-analysis Using Frequentist Methods. Journal of Statistical Software 2023; 106(2):1-40.

¹⁵ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁶ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁷ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁸ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.

- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (gegebenenfalls inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages et cetera; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Sofern Informationen zur zugrunde liegenden Methodik des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Daten zur Wirksamkeit der *Checkpoint*-Inhibitoren (CPI) bei CLDN18.2-positiven Patienten wurden in den Studien der CPI nicht vorgelegt. Somit ist kein indirekter Vergleich gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT in der definierten Teilpopulation mit $CPS \geq 1$ durchführbar.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dokuments darauf zu verweisen.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
GLOW (8951-CL-0302)	ja	ja	laufend	Beginn: 28.11.2018 Primärer Datenschnitt: 07.10.2022 Finaler Datenschnitt: 12.01.2024 Voraussichtliches Ende gemäß clinicaltrials.gov: 30.09.2026	A) Zolbetuximab 800/600 mg/m ² + CAPOX B) Placebo + CAPOX
SPOTLIGHT (8951-CL-0301)	ja	ja	laufend	Beginn: 21.06.2018 Primärer Datenschnitt: 09.09.2022 Finaler Datenschnitt: 08.09.2023 Voraussichtliches Ende gemäß clinicaltrials.gov: 30.09.2026	A) Zolbetuximab 800/600 mg/m ² + mFOLFOX6 B) Placebo + mFOLFOX6
FAST (8951-CL-0202)	nein	ja	abgeschlossen	Beginn: 19.07.2012 Explorative Interimsanalyse: 15.01.2015 Finaler Datenschnitt / Studienende 31.01.2019	A) EOX B) Zolbetuximab 800/600 mg/m ² + EOX C) Zolbetuximab 1.000 mg/m ² + EOX
LUCERNA (8951-CL-0305)	nein	ja	laufend	Beginn: 22.05.2025	A) Zolbetuximab 800/400 mg/m ² q2w oder 800/400 mg/m ² q3w + Pembrolizumab 200 mg/m ² q3w oder 400 mg q6w +CAPOX oder mFOLFOX6

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
					B) Placebo + Pembrolizumab 200 mg/m ² q3w oder 400 mg q6w +CAPOX oder mFOLFOX6
Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.					

Die Angaben in Tabelle 4-6 geben den Stand zum 11.03.2026 wieder.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, das heißt, zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
SPOTLIGHT (8951-CL-0301)	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt (nicht zugelassener Komparator). Keine Berücksichtigung als Vergleichstherapie durch den G-BA (Beratungsanforderung 2025-B-162). Die Ergebnisse der Studie SPOTLIGHT werden jedoch aufgrund der Relevanz von mFOLFOX6 in der Versorgung ergänzend für die Teilpopulation mit CPS < 1 beim Gesamtüberleben dargestellt. Dies trifft ebenfalls für die Meta-Analyse der Studien GLOW und SPOTLIGHT zu.
FAST (8951-CL-0202)	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt (keine Daten nach CPS-Split gegenüber der Vergleichstherapie vorliegend). Für die aus der zVT-Festlegung des G-BA resultierenden Teilpopulationen nach CPS liegen keine Ergebnisse vor. Mit Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin (EOX) wird die vom G-BA bestimmte zVT getroffen, daher wird für die Ergebnisse gegenüber der vom G-BA ursprünglich festgelegten zVT unabhängig des CPS auf die Erstbewertung verwiesen (30).
LUCERNA (8951-CL-0305)	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt (Falsche Intervention).
Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

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

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

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

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

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

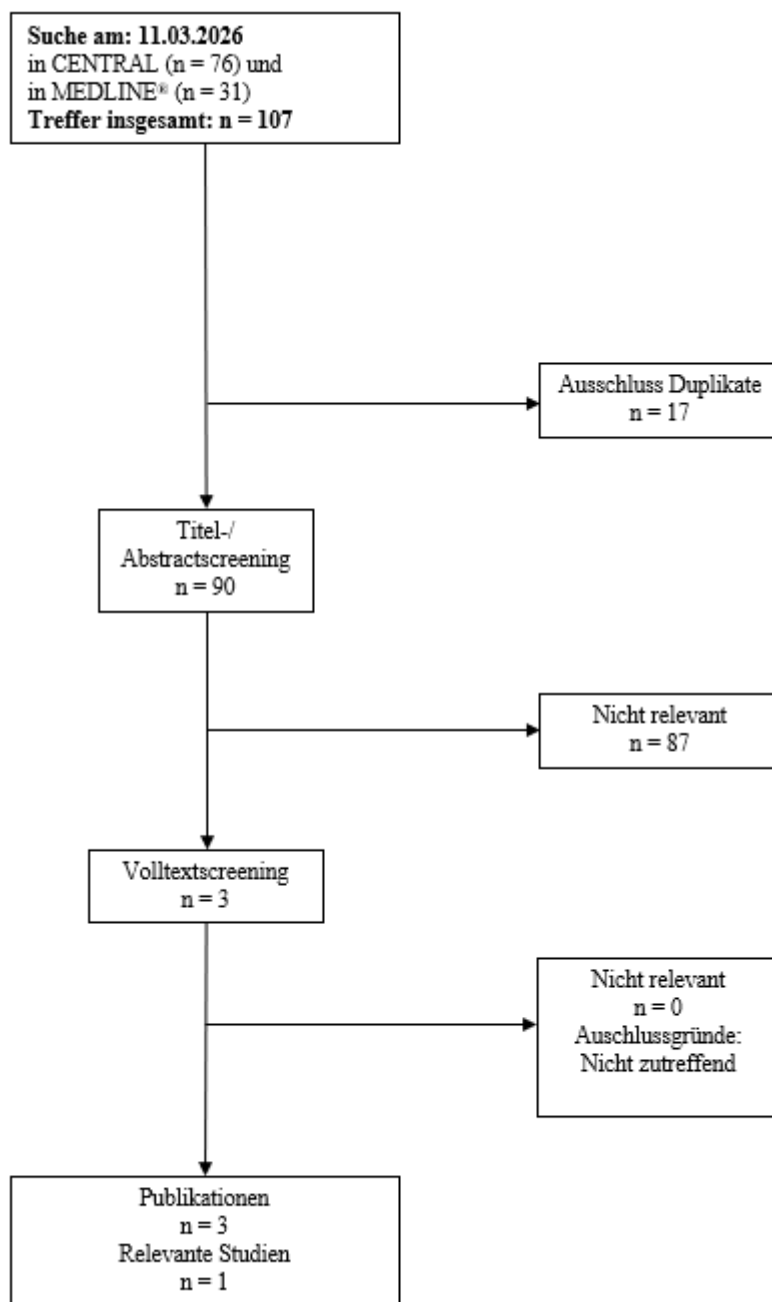


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 11.03.2026 in den Datenbanken MEDLINE® und CENTRAL durchgeführt. Insgesamt ergaben sich 107 Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten (17) sowie der Selektion entsprechend der vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Ebene von Titel und Abstract (87), wurden insgesamt drei Publikationen im Volltext gesichtet und als relevant bewertet:

Studie GLOW

Shah, M. A., Shitara, K., Ajani, J. A., Bang, Y. J., Enzinger, P. et al. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2 positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial. *Nat Med* 2023; 29(8): 2133-2141 (31)

Lordick, F., Van Cutsem, E., Shitara, K., Xu, R. H., Ajani, J. A. et al. Health-related quality of life in patients with CLDN18.2-positive, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the SPOTLIGHT and GLOW clinical trials. *ESMO Open* 2024; 9(8): 103663 (32)

Shitara, K., Smyth, E., Lordick, F., Pophale, R., Matney, C. et al. Impact and effective management of nausea/vomiting on patients treated with zolbetuximab + chemotherapy: insights from the phase III SPOTLIGHT and GLOW studies. *ESMO Open* 2026; 11(2): 10593 (25)

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregiste/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
GLOW	ClinicalTrials.gov: NCT03653507 (33) EU-CTR: 2018-000519-26 (34) CTIS: 2024-511648-16-00 (35)	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)				
Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.				

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

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Angaben in Tabelle 4-8 geben den Stand zum 11.03.2026 wieder.

Die Suche über das Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde EMA (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) zu der als relevant identifizierten Studie GLOW ergab im Vergleich zu den gemäß Modulvorlage Abschnitt 4.3.1.1.1 erforderlichen Studienunterlagen keine zusätzlichen Ergebnisse.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
GLOW	<u>Nutzenbewertungsverfahren Zolbetuximab</u> , <u>Vorgangsnummer: 2024-11-01-D-1111 (2):</u> • Modul 1; Modul 3A; Modul 4A; Anhang 4-G3, Anhang 4-G5 • Nutzenbewertung G-BA • Wortprotokoll Anhörung • Tragende Gründe zum Beschluss; Beschlusstext^b	Ja	Ja	Ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses b: Im Rahmen der Erstbewertung wurden die Ergebnisse für die gesamte Zulassungspopulation dargestellt. Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, das heißt, zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Angaben in Tabelle 4-9 geben den Stand zum 11.03.2026 wieder.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Placebokontrolliert, zusätzlich zur zVT						
GLOW	Ja	Ja	Nein	Ja (36, 37)	Ja (33-35)	Ja (2, 25, 31, 32)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses. Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
GLOW	RCT; doppelblind, parallel, multizentrisch, international, Phase-III-Studie	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN18.2-positiv sind, in Erstlinienbehandlung	<u>Gesamte Zulassungspopulation (ITT):</u> Insgesamt wurden 507 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert. 1. Zolbetuximab + CAPOX (N = 254) 2. Placebo + CAPOX (N = 253) <u>Teilpopulation mit CLDN18.2-positiven Patienten mit CPS < 1^a (mITT):</u> 1. Zolbetuximab + CAPOX (N = 84) 2. Placebo + CAPOX (N = 88)	28/11/2018 – laufend (Voraussichtliches Ende für NCT03653507 gemäß clinicaltrials.gov: 30.09.2026) <i>Primärer Datenschnitt:</i> 07.10.2022 (finale Analyse PFS und Interimsanalyse OS) <i>Finaler Datenschnitt:</i> 12.01.2024 (finale OS-Analyse) <i>Screening:</i> -45 Tage bis -1 Tag vor Studienbeginn <i>Behandlung:</i> Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zur radiologischen Krankheitsprogression beurteilt durch ein IRC, dem Abbruch der Studienmedikation aus Toxizitätsgründen, dem Beginn einer weiteren Anti-Krebs Therapie oder dem Eintreten weiterer Kriterien für einen Behandlungsabbruch.	28/11/2018 – laufend (Voraussichtliches Ende gemäß clinicaltrials.gov: 30.09.2026) Die Studie wird in 18 Ländern und an 176 Studienzentren durchgeführt (166 Zentren, die mind. 1 Patienten eingeschlossen haben): Argentinien (5), Kanada (4), China (40), Kroatien (3), Griechenland (7), Irland (2), Japan (12), Südkorea (13), Malaysia (5), Niederlande (2), Portugal (10), Rumänien (9), Spanien (13), Taiwan (4), Thailand (11), Türkei (11), UK (4) und USA (11)	Primärer Endpunkt: • PFS Sekundäre Endpunkte: • OS • ORR • DOR • Sicherheit und Verträglichkeit • Lebensqualität/ PRO (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OG25 und -QLQ-STO22, Schmerzintensität anhand NRS; EQ-5D-5L) Explorative Endpunkte: • TTP • PFS2 • DCR • Biomarker • HRU

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				<i>Sicherheitsnachbeobachtung:</i> 30 Tage (+ sieben Tage) und 90 Tage (+ sieben Tage) nach der Einnahme der letzten Studienmedikation erfolgte eine Sicherheitsnach- beobachtung. <i>Nachbeobachtung nach der Behandlung (PFS):</i> Patienten, die die Studienmedikation vor dem Auftreten einer Krankheitsprogression abgebrochen haben, wurden alle neun Wochen (± sieben Tage) oder alle zwölf Wochen (± sieben Tage), wenn der Patient > 54 Wochen an der Studie teilgenommen hatte, im Rahmen der Nachbeobachtung nach Behandlung bildgebenden Verfahren unterzogen. Die Nachbeobachtung erfolgte bis zur Krankheits-progression (PFS) oder dem Beginn einer weiteren Anti-Krebs-Therapie, je nachdem, was früher eintrat. <i>Langzeitnachbeobachtung (PFS2) und Überlebensnach- beobachtung (OS):</i>		

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				Nach dem PFS oder nach Beginn einer weiteren Anti-Krebs-Therapie traten die Patienten in die Langzeit- und Überlebensnach-beobachtung ein und sollten gemäß den institutionellen Richtlinien (mindestens jedoch ≤ zwölf Wochen) hinsichtlich des Überlebens- sowie des Progressionsstatus unter nachfolgender Therapie (PFS2) beobachtet werden. Die Langzeitnach-beobachtung erfolgte bis zur Dokumentation des PFS2 oder dem Beginn einer neuen systemischen Anti-Krebs-Therapie, je nachdem, was früher eintrat, an. Die Überlebensnach-beobachtung erfolgte bis zum Tod aus jeglichem Grund.		
Quelle: (36)						
a: bei einem Teil der Patienten der ITT-Population ist der PD-L1-Status unbekannt; im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wird deshalb zusätzlich die Teilpopulation aller Patienten mit CPS < 1 oder unbekanntem CPS betrachtet (CPS < 1 / CPS unbekannt; Zolbetuximab + CAPOX (N = 174); Placebo + CAPOX (N = 173).						
Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.						

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Interventionsarm: Zolbetuximab + Chemotherapie	Kontrollarm: Kombinationschemotherapie	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
GLOW	Zolbetuximab + CAPOX: Zolbetuximab als intravenöse Infusion alle drei Wochen an Tag 1 jedes 21-tägigen Zyklus + CAPOX als intravenöse Infusion (Oxaliplatin) bzw. orale Tablette (Capecitabin) alle drei Wochen an Tag 1 (Oxaliplatin) und Tag 1 bis Tag 14 (Capecitabin) jedes 21-tägigen Zyklus <u>Zyklus 1-8:</u> Zolbetuximab 600 mg/m² i.v. über zwei Stunden (Initialdosis C1D1: 800 mg/m²) + CAPOX: Oxaliplatin 130 mg/m² i.v. über ≥ zwei Stunden + Capecitabin 2.000 mg/m² oral, aufgeteilt in 1.000 mg/m² zweimal täglich <u>ab Zyklus 9:</u> Zolbetuximab 600 mg/m² i.v. über zwei Stunden + nach Ermessen des Prüfarztes ggf. Capecitabin 2.000 mg/m² oral, aufgeteilt in 1.000 mg/m² zweimal täglich^a	Placebo + CAPOX: Placebo als intravenöse Infusion alle drei Wochen an Tag 1 jedes 21-tägigen Zyklus + CAPOX als intravenöse Infusion (Oxaliplatin) bzw. orale Tablette (Capecitabin) alle drei Wochen an Tag 1 (Oxaliplatin) und Tag 1 bis Tag 14 (Capecitabin) jedes 21-tägigen Zyklus <u>Zyklus 1-8:</u> Placebo i.v. über zwei Stunden + CAPOX: Oxaliplatin 130 mg/m² i.v. über ≥ zwei Stunden + Capecitabin 2.000 mg/m² oral, aufgeteilt in 1.000 mg/m² zweimal täglich <u>ab Zyklus 9:</u> Placebo i.v. über zwei Stunden + nach Ermessen des Prüfarztes ggf. Capecitabin 2.000 mg/m² oral, aufgeteilt in 1.000 mg/m² zweimal täglich^a	Prämedikationen für Zolbetuximab/Placebo: Empfehlung zur Antiemese: (weitere Medikamente sind zulässig): 1) NK-1 Rezeptor-Blocker 2) 5-HT₃ Rezeptor Blocker Die Anwendung von Kortikosteroiden zur Antiemese in Kombination mit Zolbetuximab sollte vermieden oder minimiert werden. Verbotene Begleitmedikation: 1) Sorivudin oder Analoga (während der Behandlung mit Capecitabin) 2) Systemische Immunsuppressiva ○ Die Gabe von systemischen Kortikosteroiden sollte 14 Tage vor Beginn mit der Studienmedikation beendet werden ○ Physiologische Dosen von Hydrocortison oder Äquivalent (definiert als ≤ 30 mg Hydrocortison oder ≤ 10 mg Prednisolon pro Tag) waren erlaubt 3) Lebendimpfstoffe (während und ≤ sechs Monate nach der Behandlung mit CAPOX) 4) Weitere systemische Chemotherapie, Immuntherapie, Radiotherapie, pflanzliche Arzneimittel oder andere Medikamente gegen die Tumoraktivität. Eine palliative Radiotherapie gegen periphere Knochenmetastasen war erlaubt

Studie	Interventionsarm: Zolbetuximab + Chemotherapie	Kontrollarm: Kombinations- chemotherapie	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
			5) Andere Prüfpräparate Mit Vorsicht anzuwendende Begleitmedikation: Während der Behandlung mit Zolbetuximab/Placebo: 1) Systemische Kortikosteroide 2) 5-HT₃-Blocker 3) NSAIDs Während der Behandlung mit CAPOX: 4) CYP2C9-Substrate Antiepileptika (Phenobarbital, Phenytoin, Primidon)
Quelle:(36) a: Nach 8 Behandlungen mit CAPOX können die Studienteilnehmer weiterhin Capecitabin zweimal täglich an den Tagen 1 bis 14 eines jeden Zyklus nach Ermessen des Prüfarztes erhalten, solange bis die Kriterien für den Abbruch der Studienbehandlung erfüllt sind. Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.			

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

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studien-/Analysepopulationen in der Studie GLOW

Patientencharakteristika	ITT^a Zolbetuximab + CAPOX N = 254	ITT^a Placebo + CAPOX N = 253	mITT^a (CPS < 1) Zolbetuximab + CAPOX N = 84	mITT^a (CPS < 1) Placebo + CAPOX N = 88	CPS Unbekannt^a Zolbetuximab + CAPOX N = 90	CPS Unbekannt^a Placebo + CAPOX N = 85
Demographische Charakteristika						
Geschlecht n (%)						
Männlich	159 (62,6%)	156 (61,7 %)	52 (61,9 %)	46 (52,3 %)	52 (57,8 %)	56 (65,9 %)
Weiblich	95 (37,4 %)	97 (38,3 %)	32 (38,1 %)	42 (47,7 %)	38 (42,2 %)	29 (34,1 %)
Alter (Jahre)						
n	254	253	84	88	90	85
Mittelwert (SD)	58,56 (12,09)	56,67 (13,04)	57,31 (12,24)	56,89 (12,93)	58,99 (11,78)	55,91 (13,38)
Median	61,0	59,0	59,0	58,0	61,5	58,0
Min, Max	22,0 – 82,0	21,0 – 83,0	22,0 – 81,0	29,0 – 81,0	26,0 - 80,0	21,0 - 83,0
Altersgruppe n (%)						
≥ 18 bis ≤ 64	167 (65,7 %)	173 (68,4 %)	56 (66,7 %)	57 (64,8 %)	61 (67,8 %)	62 (72,9 %)
≥ 65 bis < 85	87 (34,3 %)	80 (31,6 %)	28 (33,3 %)	31 (35,2 %)	29 (32,2 %)	23 (27,1 %)
Altersgruppe 1 n (%)						
≤ 65	176 (69,3 %)	180 (71,1 %)	60 (71,4 %)	60 (68,2 %)	63 (70,0 %)	64 (75,3 %)
> 65	78 (30,7 %)	73 (28,9 %)	24 (28,6 %)	28 (31,8 %)	27 (30,0 %)	21 (24,7 %)
Altersgruppe 2 n (%)						
≤ 75	242 (95,3 %)	239 (94,5 %)	81 (96,4 %)	81 (92,0 %)	87 (96,7 %)	83 (97,6 %)
> 75	12 (4,7 %)	14 (5,5 %)	3 (3,6 %)	7 (8,0 %)	3 (3,3 %)	2 (2,4 %)

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

Patientencharakteristika	ITT^a Zolbetuximab + CAPOX N = 254	ITT^a Placebo + CAPOX N = 253	mITT^a (CPS < 1) Zolbetuximab + CAPOX N = 84	mITT^a (CPS < 1) Placebo + CAPOX N = 88	CPS Unbekannt^a Zolbetuximab + CAPOX N = 90	CPS Unbekannt^a Placebo + CAPOX N = 85
Demographische Charakteristika (Fortsetzung)						
Ethnische Zugehörigkeit n (%)						
1. Amerikanischer Indianer oder Ureinwohner Alaskas	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
2. Asiatisch	158 (62,7 %)	158 (63,7 %)	38 (46,3 %)	41 (48,8 %)	82 (91,1 %)	76 (90,5 %)
3. Schwarz oder Afroamerikanisch	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
4. Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Insulaner	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
5. Kaukasisch	94 (37,3 %)	90 (36,3 %)	44 (53,7 %)	43 (51,2 %)	8 (8,9 %)	8 (9,5 %)
6. Andere	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
7. Nicht berichtet	2	5	2	4	0	1
Ethnizität n (%)						
1. Spanisch oder lateinamerikanisch	10 (4,0 %)	7 (2,8 %)	6 (7,3 %)	3 (3,6 %)	1 (1,1 %)	1 (1,2 %)
2. Nicht spanisch oder lateinamerikanisch	242 (96,0 %)	241 (97,2 %)	76 (92,7 %)	81 (96,4 %)	89 (98,9 %)	83 (98,8 %)
3. Nicht berichtet/unbekannt	2	5	2	4	0	1
Größe (cm)						
n	253	250	83	87	90	84
Mittelwert (SD)	164,66 (8,68)	165,11 (8,52)	165,73 (9,26)	164,82 (9,07)	163,34 (8,07)	165,44 (7,72)
Median	165,0	165,0	164,7	163,0	163,5	166,0
Min, Max	145,0 – 189,0	141,5 – 189,0	145,0 – 189,0	141,5 – 188,4	147,0 - 180,0	147,0 - 184,3

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

Patientencharakteristika	ITT^a Zolbetuximab + CAPOX N = 254	ITT^a Placebo + CAPOX N = 253	mITT^a (CPS < 1) Zolbetuximab + CAPOX N = 84	mITT^a (CPS < 1) Placebo + CAPOX N = 88	CPS Unbekannt^a Zolbetuximab + CAPOX N = 90	CPS Unbekannt^a Placebo + CAPOX N = 85
Demographische Charakteristika (Fortsetzung)						
Gewicht (kg)						
n	253	250	83	87	90	84
Mittelwert (SD)	61,60 (13,60)	60,17 (12,73)	63,51 (14,74)	61,57 (13,15)	57,72 (10,61)	57,43 (12,19)
Median	60,5	59,6	61,8	60,0	57,2	55,0
Min, Max	35,5 – 111,2	29,1 – 100,0	40,0 – 111,2	29,1 – 91,3	37,4 - 82,0	30,0 - 86,6
BMI (kg/m ²) n (%)						
< 18,5	38 (15,0 %)	42 (16,8 %)	11 (13,3 %)	9 (10,3 %)	17 (18,9 %)	21 (25,0 %)
≥ 18,5 bis < 25	145 (57,3 %)	154 (61,6 %)	47 (56,6 %)	53 (60,9 %)	56 (62,2 %)	54 (64,3 %)
≥ 25 bis < 30	59 (23,3 %)	49 (19,6 %)	21 (25,3 %)	23 (26,4 %)	16 (17,8 %)	8 (9,5 %)
≥ 30	11 (4,3 %)	5 (2,0 %)	4 (4,8 %)	2 (2,3 %)	1 (1,1 %)	1 (1,2 %)
Fehlend	1	3	1	1	0	1
BSA (m ²)						
n	253	250	83	87	90	84
Mittelwert (SD)	1,67 (0,20)	1,65 (0,20)	1,69 (0,22)	1,67 (0,21)	1,61 (0,17)	1,62 (0,19)
Median	1,7	1,6	1,7	1,7	1,6	1,6
Min, Max	1,2 – 2,3	1,1 – 2,3	1,3 – 2,3	1,1 – 2,2	1,2 - 2,0	1,1 - 2,1
BSA (m ²) n (%)						
< 1,7	134 (53,0 %)	146 (58,4 %)	41 (49,4 %)	50 (57,5 %)	55 (61,1 %)	51 (60,7 %)
≥ 1,7	119 (47,0 %)	104 (41,6 %)	42 (50,6 %)	37 (42,5 %)	35 (38,9 %)	33 (39,3 %)
Fehlend	1	3	1	1	0	1

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

Patientencharakteristika	ITT^a Zolbetuximab + CAPOX N = 254	ITT^a Placebo + CAPOX N = 253	mITT^a (CPS < 1) Zolbetuximab + CAPOX N = 84	mITT^a (CPS < 1) Placebo + CAPOX N = 88	CPS Unbekannt^a Zolbetuximab + CAPOX N = 90	CPS Unbekannt^a Placebo + CAPOX N = 85
Demographische Charakteristika (Fortsetzung)						
Raucherhistorie n (%)						
Niemals	128 (51,2 %)	132 (53,0 %)	32 (39,0 %)	44 (51,8 %)	62 (68,9 %)	50 (59,5 %)
Aktuell	32 (12,8 %)	33 (13,3 %)	15 (18,3 %)	8 (9,4 %)	4 (4,4 %)	8 (9,5 %)
Ehemals	90 (36,0 %)	84 (33,7 %)	35 (42,7 %)	33 (38,8 %)	24 (26,7 %)	26 (31,0 %)
Fehlend	4	4	2	3	0	1
Baseline ECOG-PS n (%)						
0	108 (42,7 %)	108 (43,2 %)	37 (44,6 %)	39 (44,8 %)	32 (35,6 %)	35 (41,7 %)
≥ 1	145 (57,3 %)	142 (56,8 %)	46 (55,4 %)	48 (55,2 %)	58 (64,4 %)	49 (58,3 %)
fehlend	1	3	1	1	0	1
Region (IRT) n (%)						
Asien	157 (61,8 %)	158 (62,5 %)	38 (45,2 %)	41 (46,6 %)	82 (91,1 %)	76 (89,4 %)
Nicht-Asien	97 (38,2 %)	95 (37,5 %)	46 (54,8 %)	47 (53,4 %)	8 (8,9 %)	9 (10,6 %)
Anzahl der Organe mit Metastasen (IRT) n (%)						
0-2	189 (74,4 %)	188 (74,3 %)	64 (76,2 %)	64 (72,7 %)	66 (73,3 %)	64 (75,3 %)
≥ 3	65 (25,6 %)	65 (25,7 %)	20 (23,8 %)	24 (27,3 %)	24 (26,7 %)	21 (24,7 %)
Vorherige Gastrektomie (IRT) n (%)						
Ja	75 (29,5 %)	75 (29,6 %)	24 (28,6 %)	22 (25,0 %)	27 (30,0 %)	30 (35,3 %)
Nein	179 (70,5 %)	178 (70,4 %)	60 (71,4 %)	66 (75,0 %)	63 (70,0 %)	55 (64,7 %)

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

Patientencharakteristika	ITT^a Zolbetuximab + CAPOX N = 254	ITT^a Placebo + CAPOX N = 253	mITT^a (CPS < 1) Zolbetuximab + CAPOX N = 84	mITT^a (CPS < 1) Placebo + CAPOX N = 88	CPS Unbekannt^a Zolbetuximab + CAPOX N = 90	CPS Unbekannt^a Placebo + CAPOX N = 85
Medizinische Vorgeschichte						
Tumorlokalisation bei Erstdiagnose						
1. Adenokarzinom des Magens	219 (86,2 %)	209 (82,6 %)	73 (86,9 %)	75 (85,2 %)	78 (86,7 %)	66 (77,6 %)
2. Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs	35 (13,8 %)	44 (17,4 %)	11 (13,1 %)	13 (14,8 %)	12 (13,3 %)	19 (22,4 %)
Dauer (Tage) seit der Erstdiagnose						
n	242	246	79	85	85	83
Mittelwert (SD)	230,17 (461,97)	243,02 (609,48)	227,14 (422,51)	217,62 (523,27)	263,22 (533,72)	285,49 (580,23)
Median	44,0	43,5	51,0	50,0	36,0	36,0
Min, Max	12 – 2396	2 – 6010	14 – 2139	2 – 3846	12 – 2230	10 – 3232
Tumorlokalisation insgesamt n (%)						
Proximal	88 (34,6 %)	94 (37,2 %)	32 (38,1 %)	34 (38,6 %)	25 (27,8 %)	26 (30,6 %)
Distal	100 (39,4 %)	96 (37,9 %)	35 (41,7 %)	36 (40,9 %)	32 (35,6 %)	31 (36,5 %)
Unbekannt	66 (26,0 %)	63 (24,9 %)	17 (20,2 %)	18 (20,5 %)	33 (36,7 %)	28 (32,9 %)
Tumorlokalisation Magen n (%)						
n	219	209	73	75	78	66
Proximal	73 (33,3 %)	73 (34,9 %)	28 (38,4 %)	29 (38,7 %)	19 (24,4 %)	16 (24,2 %)
Distal	90 (41,1 %)	83 (39,7 %)	30 (41,4 %)	30 (40,0 %)	30 (38,5 %)	27 (40,9 %)
Unbekannt	56 (25,6 %)	53 (25,4 %)	15 (20,5 %)	16 (21,3 %)	29 (37,2 %)	23 (34,8 %)

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

Patientencharakteristika	ITT ^a Zolbetuximab + CAPOX N = 254	ITT ^a Placebo + CAPOX N = 253	mITT ^a (CPS < 1) Zolbetuximab + CAPOX N = 84	mITT ^a (CPS < 1) Placebo + CAPOX N = 88	CPS Unbekannt ^a Zolbetuximab + CAPOX N = 90	CPS Unbekannt ^a Placebo + CAPOX N = 85
Medizinische Vorgeschichte (Fortsetzung)						
Tumorlokalisation GEJ n (%)	35	44	11	13	12	19
Proximal	15 (47,7 %)	21 (47,7 %)	4 (36,4 %)	5 (38,5 %)	6 (50,0 %)	10 (52,6 %)
Distal	10 (28,6 %)	13 (29,5 %)	5 (45,5 %)	6 (46,2 %)	2 (16,7 %)	4 (21,1 %)
Unbekannt	10 (28,6 %)	10 (22,7 %)	2 (18,2 %)	2 (15,4 %)	4 (33,3 %)	5 (26,3 %)
Tumortyp n (%)						
Diffus	87 (34,4 %)	100 (39,5 %)	37 (44,6 %)	44 (50,0 %)	31 (34,4 %)	27 (31,8 %)
Intestinal	36 (14,2 %)	41 (16,2 %)	13 (15,7 %)	12 (13,6 %)	8 (8,9 %)	13 (15,3 %)
Gemischt	20 (7,9 %)	21 (8,3 %)	5 (6,0 %)	3 (3,4 %)	8 (8,9 %)	6 (7,1 %)
Andere	34 (13,4 %)	27 (10,7 %)	11 (13,3 %)	10 (11,4 %)	9 (10,0 %)	8 (9,4 %)
Unbekannt	76 (30,0 %)	64 (25,3 %)	17 (20,5 %)	19 (21,6 %)	34 (37,8 %)	31 (36,5 %)
Fehlend	1	0	1	0	0	0
Klinisches Stadium (Primärtumor) n (%)						
TX	65 (25,6 %)	47 (18,6 %)	24 (28,6 %)	14 (15,9 %)	23 (25,6 %)	19 (22,4 %)
T0	1 (0,4 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Tis	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
T1	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	1 (1,2 %)	1 (1,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
T1a	0 (0,0 %)	2 (0,8 %)	0 (0,0 %)	1 (1,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
T1b	1 (0,4 %)	2 (0,8 %)	1 (1,2 %)	2 (2,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
T2	20 (7,9 %)	12 (4,7 %)	8 (9,5 %)	6 (6,8 %)	3 (3,3 %)	3 (3,5 %)
T3	63 (24,8 %)	63 (24,9 %)	20 (23,8 %)	26 (29,5 %)	21 (23,3 %)	11 (12,9 %)
T4	36 (14,2 %)	44 (17,4 %)	8 (9,5 %)	13 (14,8 %)	16 (17,8 %)	22 (25,9 %)
T4a	47 (18,5 %)	62 (24,5 %)	19 (22,6 %)	18 (20,5 %)	19 (21,1 %)	22 (25,9 %)
T4b	20 (7,9 %)	20 (7,9 %)	3 (3,6 %)	7 (8,0 %)	8 (8,9 %)	8 (9,4 %)

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

Patientencharakteristika	ITT^a Zolbetuximab + CAPOX N = 254	ITT^a Placebo + CAPOX N = 253	mITT^a (CPS < 1) Zolbetuximab + CAPOX N = 84	mITT^a (CPS < 1) Placebo + CAPOX N = 88	CPS Unbekannt^a Zolbetuximab + CAPOX N = 90	CPS Unbekannt^a Placebo + CAPOX N = 85
Medizinische Vorgeschichte (Fortsetzung)						
Lymphknoten Stadium (Primärtumor) n (%)						
NX	82 (32,3 %)	64 (25,3 %)	24 (28,6 %)	19 (21,6 %)	34 (37,8 %)	25 (29,4 %)
N0	23 (9,1 %)	25 (9,9 %)	5 (6,0 %)	15 (17,0 %)	11 (12,2 %)	5 (5,9 %)
N1	48 (18,9 %)	39 (15,4 %)	28 (33,3 %)	16 (18,2 %)	7 (7,8 %)	5 (5,9 %)
N2	45 (17,7 %)	51 (20,2 %)	10 (11,9 %)	12 (13,6 %)	15 (16,7 %)	17 (20,0 %)
N3	31 (12,2 %)	47 (18,6 %)	10 (11,9 %)	17 (19,3 %)	14 (15,6 %)	20 (23,5 %)
N3a	15 (5,9 %)	14 (5,5 %)	4 (4,8 %)	5 (5,7 %)	5 (5,6 %)	7 (8,2 %)
N3b	10 (3,9 %)	13 (5,1 %)	3 (3,6 %)	4 (4,5 %)	4 (4,4 %)	6 (7,1 %)
Fernmetastasen (Primärtumor) n (%)						
M0	59 (23,3 %)	56 (22,1 %)	20 (24,1 %)	16 (18,2 %)	24 (26,7 %)	28 (32,9 %)
M1	194 (76,7 %)	197 (77,9 %)	63 (75,9 %)	72 (81,8 %)	66 (73,3 %)	57 (67,1 %)
Fehlend	1	0	1	0	0	0
Metastasierter Tumor n (%)						
Ja	222 (87,4 %)	222 (87,7 %)	74 (88,1 %)	82 (93,2 %)	75 (83,3 %)	68 (80,0 %)
Nein	32 (12,6 %)	31 (12,3 %)	10 (11,9 %)	6 (6,8 %)	15 (16,7 %)	17 (20,0 %)

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

Patientencharakteristika	ITT ^a Zolbetuximab + CAPOX N = 254	ITT ^a Placebo + CAPOX N = 253	mITT ^a (CPS < 1) Zolbetuximab + CAPOX N = 84	mITT ^a (CPS < 1) Placebo + CAPOX N = 88	CPS Unbekannt ^a Zolbetuximab + CAPOX N = 90	CPS Unbekannt ^a Placebo + CAPOX N = 85
Medizinische Vorgeschichte (Fortsetzung)						
Lokalisierung der Metastasen n (%)						
Lymphknoten	131 (51,6 %)	119 (47,0 %)	36 (42,9 %)	37 (42,0 %)	47 (52,2 %)	44 (51,8 %)
Peritoneum	83 (32,7 %)	91 (36,0 %)	33 (39,3 %)	44 (50,0 %)	26 (28,9 %)	21 (24,7 %)
Leber	73 (28,7 %)	57 (22,5 %)	21 (25,0 %)	21 (23,9 %)	20 (22,2 %)	15 (17,6 %)
Eierstock	21 (8,3 %)	21 (8,3 %)	9 (10,7 %)	9 (10,2 %)	8 (8,9 %)	6 (7,1 %)
Knochen	18 (7,1 %)	26 (10,3 %)	6 (7,1 %)	11 (12,5 %)	5 (5,6 %)	6 (7,1 %)
Lunge	18 (7,1 %)	21 (8,3 %)	5 (6,0 %)	9 (10,2 %)	6 (6,7 %)	4 (4,7 %)
Bauchhöhle	16 (6,3 %)	9 (3,6 %)	6 (7,1 %)	6 (6,8 %)	8 (8,9 %)	2 (2,4 %)
Nebennierendrüse	12 (4,7 %)	10 (4,0 %)	6 (7,1 %)	3 (3,4 %)	2 (2,2 %)	3 (3,5 %)
Andere	11 (4,3 %)	19 (7,5 %)	3 (3,6 %)	6 (6,8 %)	7 (7,8 %)	8 (9,4 %)
Omentum	10 (3,9 %)	10 (4,0 %)	3 (3,6 %)	2 (2,3 %)	5 (5,6 %)	4 (4,7 %)
Pleura	8 (3,1 %)	4 (1,6 %)	4 (4,8 %)	3 (3,4 %)	3 (3,3 %)	0 (0,0 %)
Dickdarm	7 (2,8 %)	4 (1,6 %)	4 (4,8 %)	0 (0,0 %)	2 (2,2 %)	2 (2,4 %)
Becken	7 (2,8 %)	2 (0,8 %)	3 (3,6 %)	0 (0,0 %)	3 (3,3 %)	2 (2,4 %)
Magen	5 (2,0 %)	4 (1,6 %)	2 (2,4 %)	2 (2,3 %)	2 (2,2 %)	0 (0,0 %)
Mediastinum	3 (1,2 %)	3 (1,2 %)	2 (2,4 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)	1 (1,2 %)
Retroperitoneum	3 (1,2 %)	3 (1,2 %)	0 (0,0 %)	1 (1,1 %)	2 (2,2 %)	1 (1,2 %)
Dünndarm	3 (1,2 %)	1 (0,4 %)	1 (1,2 %)	0 (0,0 %)	1 (1,1 %)	1 (1,2 %)
Perikardium	2 (0,8 %)	1 (0,4 %)	1 (1,2 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)	0 (0,0 %)
Vorgeschichte einer Helicobacter pylori Infektion n (%)						
Ja	44 (17,3 %)	35 (13,8 %)	19 (22,6 %)	17 (19,3 %)	14 (15,6 %)	8 (9,4 %)
Nein	102 (40,2 %)	114 (45,1 %)	35 (41,7 %)	43 (48,9 %)	27 (30,0 %)	30 (35,3 %)
Unbekannt	108 (42,5 %)	104 (41,1 %)	30 (35,7 %)	28 (31,8 %)	49 (54,4 %)	47 (55,3 %)

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

Patientencharakteristika	ITT^a Zolbetuximab + CAPOX N = 254	ITT^a Placebo + CAPOX N = 253	mITT^a (CPS < 1) Zolbetuximab + CAPOX N = 84	mITT^a (CPS < 1) Placebo + CAPOX N = 88	CPS Unbekannt^a Zolbetuximab + CAPOX N = 90	CPS Unbekannt^a Placebo + CAPOX N = 85
Medizinische Vorgeschichte (Fortsetzung)						
Barrett-Ösophagus diagnostiziert n (%)						
Ja	4 (1,6 %)	3 (1,2 %)	1 (1,2 %)	3 (3,4 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Nein	150 (59,1 %)	163 (64,4 %)	55 (65,5 %)	64 (72,7 %)	46 (51,1 %)	47 (55,3 %)
Unbekannt	100 (39,4 %)	87 (34,4 %)	28 (33,3 %)	21 (23,9 %)	44 (48,9 %)	38 (44,7 %)
Messbare Erkrankung (zentral) n (%)						
Ja	195 (76,8 %)	204 (80,6 %)	58 (69,0 %)	63 (71,6 %)	67 (74,4 %)	73 (85,9 %)
Nein	59 (23,2 %)	49 (19,4 %)	26 (31,0 %)	25 (28,4 %)	23 (25,6 %)	12 (14,1 %)
Messbare Erkrankung (lokal) n (%)						
Ja	206 (81,1 %)	209 (82,6 %)	66 (78,6 %)	71 (80,7 %)	68 (75,6 %)	71 (83,5 %)
Nein	48 (18,9 %)	44 (17,4 %)	18 (21,4 %)	17 (19,3 %)	22 (24,4 %)	14 (16,5 %)
Quelle: separater Anhang 4-G, (30) a: alle Patienten wiesen ein CLDN18.2 Testergebnis ≥ 75 % sowie einen negativen HER2-Status auf Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.						

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben.

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (das heißt im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Studie GLOW

Fragestellung

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

Zeitraum und eingeschlossene Patienten

Ab dem Studienstart (28. November 2018) gaben insgesamt 2.333 Patienten ihre Einwilligung zur Studienteilnahme ab. Davon wurden 1.826 Patienten (78,3 %) aufgrund der Einschlusskriterien ausgeschlossen, da überwiegend der Biomarkerstatus nicht den Kriterien entsprach, oder zogen ihre Einwilligung zurück. Insgesamt wurden somit 507 Patienten (21,7 %) in die Studie eingeschlossen (254 Patienten in den Zolbetuximab-Arm [Zolbetuximab + CAPOX] und 253 Patienten in den Kontrollarm [Placebo + CAPOX]). Von diesen Patienten erhielten insgesamt 503 Patienten (254 Patienten im Zolbetuximab-Arm und 249 Patienten im Kontrollarm) mindestens eine Dosis der Studienmedikation Zolbetuximab in Kombination mit CAPOX bzw. Placebo + CAPOX. Die Studie GLOW wird an 176 Studienzentren in 18 Ländern durchgeführt, davon haben 166 Zentren mindestens einen Patienten rekrutiert.

Die beiden Behandlungsarme umfassen erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore eine positive CLDN18.2-Expression und einen negativen HER2-Status aufweisen. Eine CLDN18.2-Positivität war definiert als Tumore, welche CLDN18.2 in $\geq 75\%$ der Tumorzellen mit moderater bis starker membranöser Färbung exprimierten. Es wurden Patienten mit *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG-PS) von 0 oder 1 in die Studie eingeschlossen. Die Patienten durften keine Behandlung mit einer vorherigen systemischen Chemotherapie erhalten haben, mit Ausnahme einer adjuvanten oder neoadjuvanten Behandlung, die mindestens sechs Monate vor Beginn der Studienmedikation abgeschlossen worden war.

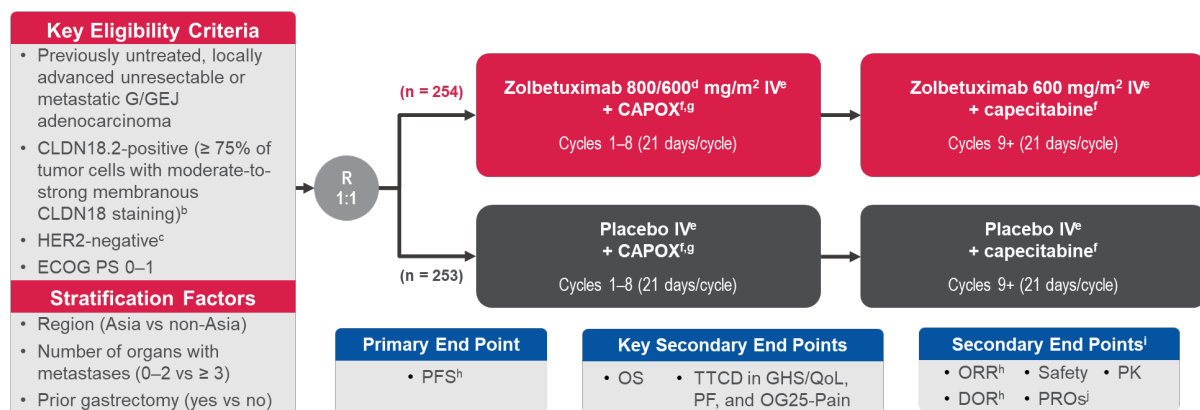


Abbildung 3: Schema der Studie GLOW

Abkürzungen: BID: twice a day; CAPOX: Capecitabine + Oxaliplatin regimen; CLDN18.2: Claudin18.2; DOR: Duration of response; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G/GEJ: Gastric/gastroesophageal junction; GHS: Global health status; HER2: Human epidermal growth factor receptor 2; IHC: Immunohistochemistry; IRC: Independent review committee; IV: Intravenous; ORR: Objective response rate; OS: Overall survival; PF: Physical functioning; PFS: Progression-free survival; PK: Pharmacokinetics; PRO: Patient-reported outcome; R: Randomized; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; q3w: every three weeks; QoL: Quality of life; TTCD: Time to confirmed deterioration.
Quelle: modifiziert nach (31)

Randomisierung/Stratifizierung

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

Stratifiziert wurden die Patienten nach

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

Studienmedikation

Zolbetuximab oder Placebo in Kombination mit CAPOX

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

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

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

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

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

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

Endpunkte und Erhebung

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

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

Endpunkte zur Wirksamkeit werden bei Screening (innerhalb 28 Tage vor der Randomisierung) und alle neun Wochen ($\pm$ sieben Tage) für die ersten 54 Wochen und nachfolgend alle zwölf Wochen ($\pm$ sieben Tage) erhoben. Jeweils 30 Tage und 90 Tage ($\pm$ sieben Tage) nach Einnahme der letzten Studienmedikation erfolgte eine Sicherheitsnachbeobachtung. Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden ebenfalls bis zur letzten Einnahme der Studienmedikation sowie zum Zeitpunkt der 30 Tage und 90 Tage Sicherheitsnachbeobachtung erhoben. Nach einer Krankheitsprogression wurden die Patienten im Rahmen der Langzeit-Nachbeobachtung mindestens alle zwölf Wochen gemäß lokalen Richtlinien weiter beobachtet, um nachfolgende Therapien, ein Fortschreiten der Erkrankung nach einer weiteren Anti-Krebs-Therapie (PFS2) und den Überlebensstatus zu erheben. Nach Erreichen des PFS2 oder nach Beginn einer weiteren Anti-Krebs-Therapie traten die Patienten in die Überlebensnachbeobachtung ein, diese erfolgte alle zwölf Wochen bis zum Tod (36, 38).

Statistische Methoden und Fallzahlplanung

Für die Studie GLOW waren eine finale Analyse für den primären Endpunkt PFS sowie eine Interimsanalyse und eine finale Analyse für das OS geplant (siehe Tabelle 4-14).

Die finale Analyse des primären Endpunktes PFS war bei 300 PFS-Ereignissen geplant. Insgesamt sollten ca. 500 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Bei einem angenommenen HR von 0,67 (Annahme eines medianen PFS von neun Monaten im Zolbetuximab-Arm und sechs Monaten im Kontrollarm) und den geplanten 300 PFS-Ereignissen bei finaler Analyse resultierte somit eine Power von 93,4 % bei einer einseitigen Typ-I-Fehlerrate von 0,025. Die Interimsanalyse für das OS war zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse vorgesehen. Die finale OS-Analyse ist bei Auftreten von 386 Todesfällen geplant. Die angestrebten OS-Ereignisse sollen eine Power von 80 % ermöglichen, um einen Unterschied im OS zwischen dem Kontrollarm (Annahme eines medianen OS von 14,7 Monaten) und dem Interventionsarm (Annahme eines medianen OS von 11 Monaten (HR = 0,75)) bei einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 zu zeigen.

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

Tabelle 4-14: Analyse-Zeitpunkte für PFS und OS – Studie GLOW

	Anzahl erfolgter Ereignisse	Anzahl benötigter Ereignisse
PFS (IRC)		
Primärer Datenschnitt (07.10.2022)	309 PFS-Ereignisse	300 PFS-Ereignisse
OS		
Primärer Datenschnitt (07.10.2022)	318 OS-Ereignisse	-
Finaler Datenschnitt (12.01.2024)	387 OS-Ereignisse	386 OS-Ereignisse
Quelle: (39)		
Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.		

Charakterisierung der Studienpopulation

Patientenfluss

Gesamtpopulation der Studie (ITT)

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

Teilpopulation: CLDN18.2-positive Patienten mit CPS < 1 (mITT)

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts vom 12.01.2024 erhielten noch 9 Patienten der mITT-Population (CLDN18.2+ CPS < 1) im Zolbetuximab-Arm (10,7 %) und 11 Patienten im Kontrollarm (12,5 %) eine Behandlung mit der Studienmedikation. Im Interventionsarm brachen 89,3 % der Patienten die Behandlung mit beiden Komponenten ab, im Kontrollarm lag der Anteil bei 87,5 %. Der häufigste Grund für einen Behandlungsabbruch war in beiden Armen mit 45,2 % (38 Patienten; Zolbetuximab + CAPOX) bzw. 56,8 % (50 Patienten; Placebo + CAPOX) eine Krankheitsprogression. Der Anteil der Patienten in der Teilpopulation, die die Studienmedikation aufgrund einer Krankheitsprogression abgebrochen haben, war im Kontrollarm deutlich höher (siehe Tabelle 4-15).

Teilpopulation: CLDN18.2-positive Patienten mit CPS < 1 oder Patienten mit unbekanntem CPS (Sensitivitätsanalyse)

Im Patientenfluss bestehen keine relevanten Unterschiede zwischen der mITT (CLDN18.2+, CPS < 1) und der Teilpopulation, welche sowohl die Patienten mit CPS < 1 als auch die Patienten mit unbekanntem CPS umfasst. Mit 92,0 % (Zolbetuximab+ CAPOX) bzw. 90,8 % (Placebo + CAPOX) hatte im Vergleich zur mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1) ein ähnlich großer Anteil der CLDN18.2-positiven Patienten mit entweder CPS < 1 oder CPS < 1 und unbekanntem CPS die Behandlung mit der Studienmedikation zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts abgebrochen. Der häufigste Abbruchgrund war bei einem vergleichbaren Anteil der Patienten beider Populationen eine Krankheitsprogression, wobei auch hier dieser Anteil im Kontrollarm deutlich höher war (siehe Tabelle 4-15).

Tabelle 4-15: Patientenfluss nach Behandlungsarmen in der Studie GLOW (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024)

	mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)		CLDN18.2+ CPS < 1 / CPS Unbekannt	
	Zolbetuximab + CAPOX (N = 84) n (%)	Placebo + CAPOX (N = 88) n (%)	Zolbetuximab + CAPOX (N = 174) n (%)	Placebo + CAPOX (N = 173) n (%)
Patienten mit Behandlungsabbruch (beider Komponenten)				
Ja	75 (89,3)	77 (87,5)	160 (92,0)	157 (90,8)
Nein	9 (10,7)	11 (12,5)	14 (8,0)	16 (9,2)
Primärer Grund für den Abbruch der Studienmedikation				
Unerwünschtes Ereignis	13 (15,5)	4 (4,5)	22 (12,6)	8 (4,6)
Tod	7 (8,3)	11 (12,5)	16 (9,2)	16 (9,2)
<i>Lost to Follow-up</i>	1 (1,2)	1 (1,1)	1 (0,6)	1 (0,6)
Andere Gründe	13 (15,5)	4 (4,5)	24 (13,8)	19 (11,0)
Krankheitsprogression	38 (45,2)	50 (56,8)	74 (42,5)	97 (56,1)
Protokollverletzung	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,6)
Zurückgezogene Einwilligung	7 (8,3)	7 (8,0)	29 (16,7)	19 (11,0)
Quelle: separater Anhang 4-G				
Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.				

Behandlungs- und Beobachtungsdauern

Gesamtpopulation der Studie (ITT)

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts lag die mediane Behandlungsdauer bei 134,0 Tagen mit Zolbetuximab und bei 123,0 (Oxaliplatin) bis 141,0 Tagen (Capecitabin) mit CAPOX im Zolbetuximab + CAPOX-Arm. Im Kontrollarm lag die mediane Behandlungsdauer bei 148,5 Tagen mit Placebo und bei 119,5 (Oxaliplatin) bis 143,5 Tagen (Capecitabin) mit CAPOX. Nach acht Behandlungen mit CAPOX konnten die Studienteilnehmer weiterhin Capecitabin nach Ermessen des Prüfarztes erhalten, daraus resultieren längere Behandlungsdauern mit Capecitabin im Vergleich zu Oxaliplatin.

Die Nachbeobachtung der Patienten hinsichtlich der einzelnen Endpunkte war zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Beim Gesamtüberleben lag die mediane Beobachtungsdauer im Zolbetuximab + CAPOX-Arm bei 12,3 Monaten, im Kontrollarm bei 10,9 Monaten (siehe Anhang 4-G).

Teilpopulation: CLDN18.2-positive Patienten mit CPS < 1 (mITT)

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts lag die mediane Behandlungsdauer bei 146,0 Tagen mit Zolbetuximab und bei 127 (Oxaliplatin) bis 158 Tagen (Capecitabin) mit CAPOX im Zolbetuximab + CAPOX-Arm. Im Kontrollarm lag die mediane Behandlungsdauer bei 132 Tagen mit Placebo und bei 117 (Oxaliplatin) bis 141 Tagen (Capecitabin) mit CAPOX (siehe Tabelle 4-16). Nach acht Behandlungen mit CAPOX konnten die Studienteilnehmer weiterhin Capecitabin nach Ermessen des Prüfarztes erhalten, daraus resultieren längere Behandlungsdauern mit Capecitabin im Vergleich zu Oxaliplatin.

Die Nachbeobachtung der Patienten hinsichtlich der einzelnen Endpunkte war zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Beim Gesamtüberleben lag die mediane Beobachtungsdauer im Zolbetuximab + CAPOX-Arm bei 12,0 Monaten, im Kontrollarm bei 9,5 Monaten (siehe Tabelle 4-16). Folgetherapien werden im Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1 dargestellt sowie im separaten Anhang 4-G.

Teilpopulation: CLDN18.2-positive Patienten mit CPS < 1 und Patienten mit unbekanntem CPS

Bezüglich der Behandlungs- und Beobachtungsdauern bestehen keine relevanten Unterschiede zwischen der mITT (CLDN18.2+, CPS < 1) und der Teilpopulation, welches sowohl die CLDN18.2-positiven Patienten mit CPS < 1 als auch die CLDN18.2-positiven Patienten mit unbekanntem CPS umfasst. Die mediane Behandlungsdauer der Patienten mit entweder CPS < 1 oder mit unbekanntem CPS lag bei 134 Tagen mit Zolbetuximab und bei 119 (Oxaliplatin) bis 138 Tagen (Capecitabin) mit CAPOX im Zolbetuximab + CAPOX-Arm. Im Kontrollarm lag die mediane Behandlungsdauer bei 132 Tagen mit Placebo und bei 113 (Oxaliplatin) bis 135 Tagen (Capecitabin) mit CAPOX. Auch die mediane Beobachtungsdauer beim Gesamtüberleben war mit 12,3 Monaten im Zolbetuximab + CAPOX-Arm und 9,8 Monaten im Kontrollarm vergleichbar mit der Beobachtungsdauer der mITT-Population (siehe Tabelle 4-16).

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

Tabelle 4-16: Behandlungs- und Beobachtungsdauer in der Studie GLOW (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024)

Studie GLOW	mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)				CLDN18.2+ CPS < 1 / CPS unbekannt			
	Zolbetuximab + CAPOX		Placebo + CAPOX		Zolbetuximab + CAPOX		Placebo + CAPOX	
	Median (Q1; Q3)		Median (Q1; Q3)		Median (Q1; Q3)		Median (Q1; Q3)	
	N	Mittelwert (SD) Min.-Max.	N	Mittelwert (SD) Min.-Max.	N	Mittelwert (SD) Min.-Max.	N	Mittelwert (SD) Min.-Max.
Dauer der Behandlung mit der Studienmedikation (Tage) – mSAF-Population								
Zolbetuximab/Placebo	83	146,0 (n.°d.) 271,0 (304,4) 1-1.395	87	132,0 (n.°d.) 198,1 (198,2) 1-913	172	134,0 224,9 (253,9) 1-1395	171	132,0 182,4 (180,4) 1-913
Oxaliplatin	81	127,0 (n.°d.) 111,6 (59,19) 1-197	87	117,0 (n.°d.) 105,8 (61,92) 1.204	169	119,0 107,7 (60,52) 1-210	171	113,0 103,7 (61,07) 1-212
Capecitabin	80	158,0 (n.°d.) 252,0 (263,4) 1-1.177	87	141,0 (n.°d.) 192,6 (187,2) 3-904	169	138,0 212,8 (228,2) 1-1177	171	135,0 171,4 (158,2) 2-904
Beobachtungsperioden (Monate) - mITT								
Gesamtüberleben	84	12,0 (6,8; 21,2) 15,0 (11,13) 0-46	88	9,5 (4,9; 17,3) 12,4 (10,45) 0-46	174	12,3 (6,4 – 23,1) 14,9 (10,79) 0-46	173	9,8 (5,0 – 17,7) 12,6 (10,18) 0-46
Progressionsfreies Überleben (IRC)	84	6,0 (3,3; 12,2) 9,0 (9,36) 0-46	88	6,0 (2,2; 9,0) 7,2 (6,54) 0-30	174	6,0 (2,5 – 10,4) 8,4 (8,62) 0-46	173	5,8 (2,2 – 8,3) 6,9 (6,50) 0-38
Progressionsfreies Überleben (INV)	84	6,1 (3,5; 12,0) 8,7 (8,67) 0-37	88	4,4 (1,9; 9,7) 6,6 (6,16) 0-29	174	5,6 (2,2 – 10,3) 8,0 (8,29) 0-43	173	5,0 (2,2 – 8,3) 6,7 (6,17) 0-32
EORTC QLQ-C30	82	6,7 (3,4; 15,8) 10,3 (10,18) 0-46	86	6,5 (2,8; 11,0) 7,9 (6,87) 0-30	172	6,2 (2,5 – 10,9) 8,6 (8,86) 0-46	170	6,0 (2,8 – 9,5) 7,3 (6,32) 0-30
EORTC QLQ-OG25	82	6,7 (3,4; 15,8) 10,3 (10,19) 0-46	86	6,5 (2,8; 11,0) 7,9 (6,87) 0-30	172	6,2 (2,5 – 10,9) 8,6 (8,86) 0-46	170	6,0 (2,8 – 9,5) 7,2 (6,31) 0-30

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

Studie GLOW	mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)				CLDN18.2+ CPS < 1 / CPS unbekannt			
	Zolbetuximab + CAPOX		Placebo + CAPOX		Zolbetuximab + CAPOX		Placebo + CAPOX	
	N	Median (Q1; Q3) Mittelwert (SD) Min.-Max.	N	Median (Q1; Q3) Mittelwert (SD) Min.-Max.	N	Median (Q1; Q3) Mittelwert (SD) Min.-Max.	N	Median (Q1; Q3) Mittelwert (SD) Min.-Max.
Schmerzintensität anhand der NRS	82	6,7 (3,4; 15,8) 10,3 (10,19) 0-46	86	6,5 (2,8; 11,0) 7,9 (6,87) 0-30	172	6,2 (2,5 – 10,9) 8,6 (8,86) 0-46	170	6,0 (2,8 – 9,5) 7,2 (6,31) 0-30
EORTC QLQ-STO22 – Belching Subskala	82	6,7 (3,4; 15,8) 10,3 (10,19) 0-46	86	6,5 (2,8; 11,0) 7,9 (6,87) 0-30	172	6,2 (2,5 – 10,9) 8,6 (8,86) 0-46	170	6,0 (2,8 – 9,5) 7,2 (6,31) 0-30
EQ-5D VAS	82	6,8 (3,7; 15,8) 10,4 (10,16) 0-46	86	6,5 (2,8; 11,0) 7,9 (6,87) 0-30	172	6,2 (2,5 – 10,9) 8,6 (8,85) 0-46	170	6,0 (2,8 – 9,5) 7,3 (6,32) 0-30
Endpunkte zur Sicherheit – mSAF-Population ^a	83	8,5 (4,1; 15,8) 11,9 (9,68) 1-46	87	7,6 (4,6; 13,2) 9,4 (6,89) 0-30	173	8,1 (4,2 – 12,7) 10,5 (8,25) 0-46	171	7,7 (4,9 – 11,5) 9,1 (6,27) 0-30
Unerwünschte Ereignisse (jegliches UE) – mSAF-Population ^b	83	7,0 (3,5; 14,0) 10,5 (9,83) 1-46	87	6,0 (3,2; 11,3) 8,1 (6,61) 0-30	173	6,5 (3,3 – 10,8) 9,0 (8,25) 0-46	171	6,2 (3,3 – 9,6) 7,7 (6,00) 0.30
Quelle: separater Anhang 4-G a: Die Beobachtungsdauer für alle Endpunkte zur Sicherheit war definiert als die Zeit von der ersten Gabe der Studienmedikation bis zum Datenschnitt, dem Ende der Behandlung mit der Studienmedikation + 90 Tage Follow-up oder bis zum Tod, je nachdem was zuerst eintrat und die Datenerhebung beendete. b: Die Beobachtungsdauer für jegliche UE war definiert als die Zeit von der ersten Gabe der Studienmedikation bis zum Datenschnitt, dem Ende der Behandlung mit der Studienmedikation + 30 Tage Follow-up oder bis zum Tod, je nachdem was zuerst eintrat und die Datenerhebung beendete. Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.								

Patientencharakteristika

Wie in Tabelle 4-13 ersichtlich, ergeben sich hinsichtlich der Patientencharakteristika, sowie der medizinischen Vorgeschichte, keine bedeutenden Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen der GLOW-Studie für die Gesamtpopulation (ITT). Wie ebenfalls in Tabelle 4-13 ersichtlich waren auch die Behandlungsarme der CLDN18.2-positiven Patienten mit $\text{CPS} < 1$ sowie der Patienten mit unbekanntem CPS hinsichtlich der Patientencharakteristika, sowie der medizinischen Vorgeschichte hinreichend vergleichbar.

Die Untersuchung des PD-L1-Status war im Studienprotokoll nicht präspezifiziert. Die Testung erfolgte nachträglich. Hervorzuheben ist, dass in der Teilpopulation der CLDN18.2-positiven Patienten mit $\text{CPS} < 1$ über 50 % der Patienten Kaukasier sind, in der Gesamtpopulation der Studie sind es knapp ein Drittel und Patienten mit unbekanntem CPS waren zu über 90 % asiatischer Herkunft. Insbesondere in den chinesischen Studienzentren konnte der PD-L1-Status der Patienten regelhaft nicht erhoben werden. Regulatorische Bestimmungen ließen in China eine nachträgliche Testung des PD-L1-Status nicht zu. Daraus resultiert der hohe Anteil asiatischer Patienten mit unbekanntem CPS in der Studie GLOW.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die zugelassene Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN18.2-positiv sind. In die Studie GLOW wurden insgesamt 507 Patienten in 176 Studienzentren in 18 Ländern eingeschlossen, darunter 50 Zentren in Europa. Mehr als 35 % (Zolbetuximab + CAPOX: 37,3 %; Placebo + CAPOX: 36,3 %) der in die Studie GLOW eingeschlossenen Patienten waren Kaukasier. Spezifisch in der für das Dossier relevanten Teilpopulation CLDN18.2-positiver Patienten mit $\text{CPS} < 1$ waren mehr als 50 % der Patienten Kaukasier (Zolbetuximab + CAPOX 53,7 % vs. Placebo + CAPOX 51,2 %). In Analogie zur ethnischen Zugehörigkeit stammten die CLDN18.2-positiven Patienten mit $\text{CPS} < 1$ zu 48,8 % (Zolbetuximab + CAPOX) bzw. 52,3 % (Placebo + CAPOX) aus Europa bzw. der Türkei oder Israel. Aus Nord-Amerika stammten 4,8 % (Zolbetuximab + CAPOX) bzw. 1,1 % (Placebo + CAPOX) der Patienten. Der Anteil an CLDN18.2-positiven Patienten mit $\text{CPS} < 1$ die dem deutschen Versorgungskontext entsprechen, lag damit in beiden Studienarmen jeweils über 50 %.

Männer erkrankten häufiger an einem Magenkarzinom bzw. Karzinom des GEJ als Frauen, im Jahr 2019 wurden laut dem Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) in Deutschland 61,4 % der neudiagnostizierten Fälle bei Männern und 38,6 % der Fälle bei Frauen identifiziert (40). Diese Verteilung spiegelt sich auch in der Patientenpopulation der Studie GLOW wider, ca. 62 % der eingeschlossenen Patienten waren Männer, in der Teilpopulation CLDN18.2-positiver Patienten mit $\text{CPS} < 1$ lag der Männeranteil bei 57 %. Das mittlere Erkrankungsalter liegt laut Robert Koch-Institut bei Männern bei 71 Jahren und bei Frauen bei 74 Jahren (41). Die Patienten der Studie GLOW hatten ein medianes Alter von 61 Jahren (59 Jahre in der mITT-Population) (Zolbetuximab + CAPOX) bzw. 59 Jahren (58 Jahre in der mITT-Population) (Placebo + CAPOX), insgesamt waren ca. ein Drittel der eingeschlossenen Patienten sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Teilpopulation CLDN18.2-positiver

Patienten mit CPS < 1 über 65 Jahre alt. Die jüngere Altersstruktur in den Studien ist auch darauf zurückzuführen, dass vor allem jüngere Patienten für eine Behandlung mit Kombinationschemotherapie-Regimen infrage kommen.

Insgesamt betrachtet lassen sich die Charakteristika der Patienten und Ergebnisse der Studie GLOW sowohl auf Ebene der Gesamtpopulation als auch auf Ebene der Teilpopulation CLDN18.2-positiver Patienten mit CPS < 1 auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Werden die Patienten mit unbekannten CPS zusätzlich zu den mit CPS < 1 berücksichtigt, trifft dies genauso zu, da diese Patientenpopulation mit Ausnahme der ethnischen/regionalen Verteilung mit der mITT (CLDN18.2+, CPS < 1) bzw. der ITT hinreichend vergleichbar ist.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
GLOW	ja	ja	ja	Ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-9 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

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

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

zwei Studienarme durch das IRT-System zugeordnet und die Verdeckung der Gruppenzuteilung folglich gewährleistet.

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

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

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

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht, im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamtüberleben	Progressionsfreies Überleben (PFS)	Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30	Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25	Symptomatik anhand des EORTC QLQ-STO22	Schmerz anhand der NRS	EQ-5D VAS
GLOW	ja	ja	ja	ja	ja*	ja	ja
Studie	Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30	Unerwünschte Ereignisse (UE) inkl. SOC/PT	Schwere UE (Grad ≥ 3) inkl. SOC/PT	Schwerwiegende UE inkl. SOC/PT	Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE inkl. SOC/PT		
GLOW	ja	ja	ja	ja	ja		
*: Es wurden im Anschluss an den EORTC QLQ-OG25 zusätzlich zwei Items des EORTC QLQ-STO22 abgefragt, jedoch nicht der vollständige Fragebogen							
Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.							

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

4.3.1.3.1.1 Endpunktkategorie „Mortalität“ - RCT

4.3.1.3.1.1.1 Endpunkt „Gesamtüberleben“ - RCT

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

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

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

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (zum Beispiel zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (zum Beispiel als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Bei MMRM-Analysen handelt es sich um komplexe Auswertungen, die verschiedene Effekte schätzen können. Daher sollten Hypothesen zum Behandlungseffekt und die Modelle möglichst präspezifiziert und Abweichungen davon beschrieben und diskutiert werden. Es sollte beschrieben werden, welche Variable modelliert wird (der erhobene Wert selbst oder die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert [change-from-baseline]). Auch sollte das jeweilige Auswertungsmodell exakt beschrieben werden (feste und zufällige Effekte, bei den entsprechenden Variablen auch die verwendete Skalierung beziehungsweise Merkmals-Kategorisierung, die Kovarianzstruktur und Interaktionsterme). Es muss erkenntlich sein, ob ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Zeitpunkt oder als gemittelter Wert über mehrere Zeitpunkte (und welche) geschätzt wurde. Darüber hinaus muss erkenntlich sein, wie viele und welche Erhebungszeitpunkte in das MMRM eingehen (mit Angabe des im Modell verwendeten Variablennamen für die Zeitpunkte, zum Beispiel Visite). Es sollten Angaben zur Anzahl der in die MMRM Auswertung für den Effektschätzer eingegangenen Patientinnen und Patienten und dem Anteil der fehlenden Werte pro Arm und pro Erhebungszeitpunkte gemacht werden. Falls die Erhebungszeitpunkte ab Randomisierung nicht zu gleichen parallelen Zeitpunkten in beiden Studienarmen stattfanden, sondern zum Beispiel infolge von unterschiedlichen Therapieregimen/Therapiezyklendauern zeitlich versetzt stattfanden, kann dies die Validität der Analyse anhand des MMRM-Modell einschränken, welches möglichst parallele Messzeitpunkte voraussetzt. Daher sollten Angaben dazu gemacht werden, wie die Erhebungszeitpunkte den Studienvisiten zugeordnet wurden und wie im Modell damit umgegangen wurde. Sensitivitätsanalysen sollten beschrieben und dargestellt werden.

Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

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

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

Zu UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtrate schwerer UE, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (zum Beispiel gemäß CTCAE ≥ 3 und/oder einer anderen etablierten beziehungsweise validierten indikationsspezifischen Klassifikation).
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOC und PT) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (zum Beispiel CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Es ist zu beachten, dass bei der Berechnung der Häufigkeiten für die SOC alle PT, auch solche mit einer Häufigkeit unterhalb der vorzulegenden Grenzen, berücksichtigt werden.

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

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Beispiel Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (zum Beispiel Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtüberleben“

Studie	Operationalisierung
GLOW	Das Gesamtüberleben war definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod aus jeglichem Grund. Es wurden alle aufgetretenen Ereignisse bis zum jeweiligen Datenschnitt berücksichtigt, unabhängig davon, ob diese während der Einnahme der Studienmedikation oder nach Abbruch dieser aufgetreten sind. <u>Zensierung</u> Patienten, die zum Zeitpunkt des jeweiligen Datenschnittes noch am Leben waren, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt des Lebens zensiert. Patienten, die nach dem Datenschnitt verstorben sind oder bei denen der letzte bekannte Zeitpunkt des Lebens nach dem Datenschnitt lag, wurden zum Zeitpunkt des Datenschnittes zensiert. <u>Erhebung</u> Der Überlebensstatus wurde während der Behandlung mit der Studienmedikation sowie nach Abbruch der Studienmedikation zu folgenden Zeitpunkten dokumentiert: • Zu jeder Visite während der Behandlung • alle neun Wochen innerhalb der ersten 54 Wochen, danach alle zwölf Wochen für Patienten, die die Studienmedikation vor Eintreten einer Krankheitsprogression abgebrochen haben (Nachbeobachtungsphase bis zum Eintreten einer Krankheitsprogression oder Initiierung einer nachfolgenden Anti-Krebs-Therapie) • alle zwölf Wochen für Patienten bis zum Eintreten einer nachfolgenden Krankheitsprogression oder Initiierung einer weiteren Anti-Krebs-Therapie (Langzeitnachbeobachtung) • alle zwölf Wochen im Rahmen der Überlebensnachbeobachtung <u>Patientenrelevanz</u> Angaben zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. <u>Auswertung</u> Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ erfolgte die Auswertung für die Nutzenbewertung anhand einer Ereigniszeitanalyse unter Verwendung einer stratifizierten Cox Proportional Hazard Regression und eines stratifizierten Log-Rank Tests auf Basis der mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1). Für die Wahrscheinlichkeit, nach 12, 24 und 36 Monaten ohne Ereignis zu bleiben, wurden Kaplan-Meier-Schätzer ermittelt. Für Details wird auf Abschnitt 4.2.5.2 verwiesen. Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurden zur Bestätigung der Robustheit der Ergebnisse in der mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1) folgende Sensitivitätsanalysen sowie weitere ergänzende Analysen dargestellt, siehe dazu auch Abschnitt 4.2.5.4: • Sensitivitätsanalysen zum OS: ○ <i>Ergebnisse zum OS (kombinierte Teilpopulation aus CLDN18.2-positiven Patienten mit CPS < 1 und Patienten mit unbekanntem CPS):</i> Der PD-L1-Status wurde bei 175 von 507 Patienten nicht erhoben. Die Untersuchung des PD-L1-Status war im Studienprotokoll nicht präspezifiziert und konnte insbesondere in den chinesischen Studienzentren regelhaft nicht nachträglich erhoben werden. Die Sensitivitätsanalyse untersucht die Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der kombinierten Teilpopulation aus CLDN18.2-positiven Patienten mit CPS < 1 und Patienten mit unbekanntem CPS im Hinblick auf einen möglichen Einfluss der Patienten mit unbekanntem CPS (siehe Abschnitt 4.2.5.4.) ○ <i>Ergebnisse der Studie SPOTLIGHT sowie der Meta-Analyse der Studien SPOTLIGHT und GLOW (mITT-Population CLDN18.2+, [CPS < 1]):</i> In der Zulassungsstudie SPOTLIGHT wird Zolbetuximab in Kombination mit mFOLFOX6 im Vergleich zu Placebo in Kombination mit mFOLFOX6 untersucht. Die Sensitivitätsanalyse untersucht die Konsistenz der Ergebnisse zum Gesamtüberleben gegenüber einer weiteren, klinisch relevanten Kombinationschemotherapie. Die Meta-Analyse untersucht die Robustheit der Ergebnisse der beiden Einzelstudien.

- Weitere Sensitivitätsanalysen zum OS im klinischen Versorgungsalltag:
 - *REI-Analysen: Erwartbare Effekte bei Minimierung von Dosisunterbrechungen und Therapieabbrüchen aufgrund von Übelkeit und Erbrechen, (mITT-Population [CLDN18.2+, CPS < 1]):* In den klinischen Studien zu Zolbetuximab wurden erhöhte Raten der bereits im Anwendungsgebiet bekannten Nebenwirkungen Übelkeit und Erbrechen festgestellt, die aufgrund von damit teilweise assoziierten Dosisunterbrechungen oder dem Abbruch der Therapie auch die Wirksamkeit von Zolbetuximab beeinträchtigen können. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurde daher untersucht, welcher Effekt im Gesamtüberleben erwartbar wäre, wenn Dosisunterbrechungen bzw. Therapieabbrüche aufgrund von Übelkeit und Erbrechen minimiert würden. Dabei wird für jede Visite ermittelt, zu welchem Anteil die bis zur Visite tatsächlich erhaltende kumulative Dosis der geplanten kumulativen Dosis entspricht (Relativer Expositionsindex, REI). Patienten, die aufgrund eines Ereignisses zu Übelkeit oder Erbrechen < 75 % bzw. < 80 % der geplanten kumulativen Dosis erhalten haben, sowie Patienten, die aufgrund eines Ereignisses zu Übelkeit oder Erbrechen innerhalb von 63 bzw. 180 Tagen die Studienmedikation abgesetzt haben, werden in den REI-Analysen zensiert.
 - *Ergebnisse zum OS für Patienten mit Steroidbehandlung im Rahmen der Antiemese oder als Begleitmedikation, (mITT-Population [[CLDN18.2+, CPS < 1]):* Gemäß der aktuellen Fachinformation kann der Einsatz von Steroiden als Bestandteil einer Antiemese vor und während der Behandlung entsprechend nationaler Richtlinien in Betracht gezogen werden (3, 5, 6). Für den klinischen Versorgungsalltag ist daher von einem breiteren Einsatz auszugehen, was eine verbesserte Therapieadhärenz erwarten lässt. Vor diesem Hintergrund ist anzunehmen, dass das therapeutische Wirksamkeitspotenzial von Zolbetuximab besser ausgeschöpft werden kann. Diese Annahme wird durch eine kürzlich erschienene *Ad-hoc*-Analyse unterstützt (24, 25). Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurde dazu innerhalb der CLDN18.2-positiven Patienten mit CPS < 1 nur die Teilpopulation der Patienten untersucht, die im Rahmen der Antiemese oder als sonstige Begleitmedikation eine systemische Steroidbehandlung erhalten hatten.
- Die Ergebnisse der ITT-Population der Studien GLOW und SPOTLIGHT, sowie der Meta-Analyse der Studien GLOW und SPOTLIGHT werden aufgrund ihrer klinischen Relevanz und zur Einordnung der Ergebnisse der mITT-Population (CLDN18.2+ CPS < 1) in den Kontext der Zulassungsevidenz dargestellt. Die Ergebnisse der ITT-Population wurden in der initialen Nutzenbewertung für Zolbetuximab zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Dargestellt wird jeweils der finale Datenschnitt (GLOW: 12.01.2024, SPOTLIGHT: 08.09.2023), welcher die Studienvisiten unter Behandlung sowie Sicherheitsnachbeobachtung, Nachbeobachtungsphase, Langzeit- und Überlebensnachbeobachtung umfasst.

Quelle: (37, 39)

Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.

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

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

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GLOW	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-20 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial der Studie GLOW wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie GLOW wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurde spezifisch für das Nutzenbewertungsdossier in der mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1) ausgewertet. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung. Die mITT-Population entspricht bezüglich Baselinecharakteristika und auch weiteren Merkmalen, wie Behandlungs- und Beobachtungsdauern der ITT-Population (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), so dass sich hierdurch kein erhöhtes Verzerrungspotential ergibt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das „Gesamtüberleben“ zählt zudem aufgrund seiner objektiven Bestimmbarkeit zu den harten klinischen Endpunkten, welcher ohne subjektive Beeinflussung durch die Patienten oder Prüfarzte erhoben werden kann.

Ein möglicher Einfluss der Nichtberücksichtigung des Anteils an CLDN18.2-positiven Patienten mit CPS < 1 im Kollektiv der Patienten mit unbekanntem PD-L1 Status wurde in einer Sensitivitätsanalyse untersucht (siehe auch Abschnitt 4.2.5.4). Da einerseits keine Hinweise auf systematische Ausfallmechanismen vorliegen, die mit spezifischen krankheitsbezogenen Patientencharakteristika im Zusammenhang stehen, sowie andererseits sich unter vollständigem Einbezug der Patienten mit unbekanntem PD-L1-Status konsistente Effekte zur Hauptanalyse (unter vollständigem Ausschluss dieser Patienten) zeigen, liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Verzerrungspotential durch Nichtberücksichtigung von Patienten mit unbekanntem CPS vor.

Die Patienten in der Studie GLOW wurden für das Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts zensiert. In der mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1) wurden 35,7 % der Patienten im Zolbetuximab + CAPOX-Arm und 23,9 % der Patienten im Kontrollarm vor dem

Datenschnitt zensiert. Die Anteile an Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts „*Lost to Follow-up*“ waren, sind jedoch sehr gering (~2 %) und zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Im Kollektiv der Patienten ohne Todesereignis und ohne gemäß Dispositionsstatus dokumentierte Beendigung der Überlebensnachverfolgung (z. B. aufgrund von „*Lost to Follow-up*“) lag kein Patient außerhalb des etablierten Nachverfolgungsintervalls zum Langzeitüberleben von 12 Wochen, der Großteil wurde < 4 Wochen oder 4-8 Wochen vor Datenschnitt zensiert (siehe Tabelle 4-21 und separater Anhang 4-G für ITT-Population).

Bezogen auf alle Patienten unter Risiko sind unter Intervention höhere Anteile an Zensierungen erfolgt, da im Interventionsarm weniger Patienten als im Vergleichsarm im Beobachtungszeitraum verstorben sind. Es wurden folglich anteilig mehr Patienten im Interventionsarm zensiert, da anteilig mehr Patienten mit zuletzt bekanntem Status „am Leben“ in die Analyse eingingen. Bei Betrachtung auf Grundlage aller zensierter Patienten ergeben sich keine differenziellen Unterschiede zwischen Intervention und Vergleichsarm (siehe Tabelle 4-22 und separater Anhang 4-G für ITT-Population). Insgesamt führt dies zu einer hohen Aussagesicherheit des Endpunkts.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Übersicht zu Zensierungsstatus und -zeitpunkt, mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)

Studie GLOW	Zolbetuximab + CAPOX N=84	Placebo + CAPOX N=88	Total N=172
	n (%)	n (%)	n (%)
Anzahl an Todesfällen	54 (64,3)	67 (76,1)	121 (70,3)
Anzahl an zensierten Patienten	30 (35,7)	21 (23,9)	51 (29,7)
1. Zensiert zum Datenschnitt	2 (2,4)	2 (2,3)	4 (2,3)
2. Letzter Kontakt vor Datenschnitt	28 (33,3)	19 (21,6)	47 (27,3)
2.a Nicht in Überlebensnachverfolgung ^a	17 (20,2)	12 (13,6)	29 (16,9)
2.a.i Lost to Follow-up	2 (2,4)	2 (2,3)	4 (2,3)
2.a.ii Einverständnis zurückgezogen	14 (16,7)	10 (11,4)	24 (14,0)
2.a.iii Anderer Grund	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (0,6)
2.b In Überlebensnachverfolgung ^a	11 (13,1)	7 (8,0)	18 (10,5)
Zensierungszeitpunkt relativ zum Datenschnitt ^b			
2.b.i < 4 Wochen	6 (54,5)	4 (57,1)	10 (55,6)
2.b.ii 4-8 Wochen	5 (45,5)	2 (28,6)	7 (38,9)
2.b.iii 8-12 Wochen	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (5,6)
Quelle: separater Anhang 4-G GLOW: Finaler Datenschnitt 12.01.2024			

Studie GLOW	Zolbetuximab + CAPOX N=84	Placebo + CAPOX N=88	Total N=172
	n (%)	n (%)	n (%)
a: Überlebensstatus gemäß Analyse zum Gesamtüberleben maßgeblich. Verstorbene Patienten mit <i>Lost to Follow-up</i> , Einverständnis zurückgezogen oder anderer Grund gemäß Angaben zur Disposition werden als Todesfälle gewertet und sind nicht in Kollektiv der zensierten Patienten enthalten. b: Prozentwerte beziehen sich abweichend auf die Gesamtanzahl der Patienten in der Überlebensnachverfolgung (2b). Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.			

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Anteile an zensierten Patienten, mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)

Studie GLOW	Zolbetuximab + CAPOX			Placebo + CAPOX		
	n	% ^a	% ^b	n	% ^a	% ^b
unter Risiko (Baseline)	84	100	-	88	100	-
verstorben	54	64,3	-	67	76,1	-
zensiert	30	35,7	100	21	23,9	100
vor DCO	28	33,3	93,3	19	21,6	90,5
zum DCO	2	2,4	6,7	2	2,3	9,5
Quelle: separater Anhang 4-G GLOW: Finaler Datenschnitt 12.01.2024 a: Anteil an allen Patienten unter Risiko b: Anteil an allen zensierten Patienten Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.						

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

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

Nachfolgende antineoplastische Therapien nach Abbruch der Studienmedikation

Tabellen mit einer Übersicht der nachfolgenden (ersten) antineoplastischen Therapien nach Abbruch der Studienmedikation in der Studie GLOW finden sich im separaten Anhang 4-G.

In der mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1) erhielten in beiden Behandlungsarmen etwas weniger als die Hälfte der Patienten eine nachfolgende antineoplastische Therapie (39 % im Zolbetuximab-Arm vs. 47 % im Kontrollarm). Die Patienten erhielten am häufigsten Taxane, Pyrimidin-Analoga, Topoisomerase-I-Inhibitoren sowie VEGF-Inhibitoren (Ramucirumab). Bei 35,7 % der Patienten im Zolbetuximab-Arm vs. 43,2 % der Patienten im Kontrollarm war die erste nachfolgende Therapie eine antineoplastische Behandlung.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event-Analyse*)

Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie		Placebo + Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie
Population	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c AD Median
Studie GLOW					
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	54/84 (64,3)	15,5 [11,8; 19,3]	67/88 (76,1)	12,1 [7,8; 15,4]	0,680 [0,467; 0,990] p = 0,0451 AD: + 3,4 Monate
Studie GLOW - Sensitivitätsanalysen und ergänzende Analysen					
CLDN18.2+, CPS < 1 / CPS unbekannt	119/174 (68,4)	14,4 [12,0; 17,1]	137/173 (79,2)	11,5 [9,1; 13,9]	0,719 [0,558; 0,928] p = 0,0112 AD: + 2,9 Monate
Studie SPOTLIGHT					
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	78/117 (66,7)	18,9 [15,9; 23,3]	98/124 (79,0)	15,6 [13,6; 17,7]	0,730 [0,536; 0,992] p = 0,0442 AD: +3,3 Monate
Meta-Analyse der Studien GLOW und SPOTLIGHT^d					
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	132/201 (65,7)	17,3 [15,5; 19,8]	165/212 (77,8)	14,1 [12,1; 15,8]	0,709 [0,559; 0,900] p = 0,0047 AD: +3,1 Monate
Quelle: separater Anhang 4-G GLOW: Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX. Finaler Datenschnitt 12.01.2024 SPOTLIGHT: Zolbetuximab + mFOLFOX6 vs. Placebo + mFOLFOX6. Finaler Datenschnitt: 08.09.2023 a: Mediane basierend auf der Brookmeyer-Crowley Methode b: GLOW und SPOTLIGHT: HR und 95 %-KI basierend auf stratifiziertem (Region [Asien vs. nicht-Asien], Anzahl der Organe mit Metastasen [0-2 vs. ≥ 3] und vorherige Gastrektomie [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell. c: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test. d: Ergebnisse der Meta-Analyse basierend auf gepoolter Analyse der individuellen Patientendaten. In den Analysemodellen wurde zusätzlich für Studie adjustiert. Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.					

Tabelle 4-24: Überlebensraten aus RCT GLOW mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie GLOW	Monat	Zolbetuximab + CAPOX	Placebo + CAPOX
Population		Überlebensrate (%) [95 %-KI]	Überlebensrate (%) [95 %-KI]
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	12	57,2 [45,1; 67,5]	50,4 [39,0; 60,8]
	24	31,6 [21,0; 42,8]	20,2 [11,9; 30,0]
	36	23,1 [13,3; 34,5]	11,7 [5,3; 20,8]
Quelle: separater Anhang 4-G GLOW: Finaler Datenschnitt 12.01.2024 Überlebensraten basierend auf Kaplan-Meier. Konfidenzintervalle basierend auf log-log Transformation nach Kalbfleisch-Prentice. Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.			

In der **mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1) der Studie GLOW** waren bis zum finalen Datenschnitt (12.01.2024) 64,3 % (54/84) der Patienten im Zolbetuximab-Arm und 76,1 % (67/88) im Kontrollarm verstorben. Das mediane OS betrug 15,5 Monate vs. 12,1 Monate, was einem Unterschied im medianen Überleben von 3,4 Monaten zugunsten von Zolbetuximab + CAPOX entspricht (siehe Tabelle 4-23). Gegenüber CAPOX konnte durch die Zugabe von Zolbetuximab das Sterberisiko statistisch signifikant um 32 % reduziert werden (HR: 0,680 (95 %-KI [0,467; 0,990]); $p = 0,0451$). Im Vergleich zur Gesamtpopulation zeigte sich in der Population mit CPS < 1 sogar eine noch deutlichere Senkung des Risikos, das Konfidenzintervall ist lediglich aufgrund der niedrigeren Patientenzahl breiter. Die Überlebensraten unter Zolbetuximab waren deutlich erhöht (24 Monate: 32 % vs. 20 %, 36 Monate: 23 % vs. 12 %), sodass ein relevant höherer Anteil an Patienten unter der Behandlung mit Zolbetuximab von einem Überleben von zwei oder sogar drei Jahren in dieser schwierigen Therapiesituation profitieren kann (siehe Tabelle 4-24).

Die zugehörige Kaplan-Meier Kurve ist in Abbildung 4 dargestellt.

Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse zum OS mit **CLDN18.2-positiven Patienten mit CPS < 1 und unbekanntem CPS der Studie GLOW** (finaler Datenschnitt: 12.01.2024) betrug das mediane OS 14,4 Monate vs. 11,5 Monate, was einem Unterschied im medianen Überleben von 2,9 Monaten zugunsten von Zolbetuximab + CAPOX entspricht (siehe Tabelle 4-23). Gegenüber CAPOX konnte durch die Zugabe von Zolbetuximab das Sterberisiko statistisch signifikant um 28 % reduziert werden (HR: 0,719 (95 %-KI [0,558; 0,928]); $p = 0,0112$). Auch bei Betrachtung eines größeren Patientenkollektivs einschließlich der Patienten mit unbekanntem CPS bleibt der signifikante Vorteil im Gesamtüberleben für die Patienten im Zolbetuximab-Arm erhalten. Die Sensitivitätsanalyse bestätigt damit die

Robustheit der Ergebnisse in der Teilpopulation CLDN18.2-positiver Patienten mit CPS < 1 (mITT).

In der **mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1) der Studie SPOTLIGHT** waren bis zum finalen Datenschnitt (08.09.2023) 66,7 % (78/117) der Patienten im Zolbetuximab-Arm und 79,0 % (98/124) der Patienten im Kontrollarm verstorben. Das mediane OS betrug 18,9 Monate vs. 15,6 Monate, was einem Unterschied im medianen Überleben von 3,3 Monaten zugunsten von Zolbetuximab + mFOLFOX6 entspricht (siehe Tabelle 4-29). Gegenüber mFOLFOX6 konnte durch die Zugabe von Zolbetuximab das Sterberisiko statistisch signifikant um 27 % reduziert werden (HR: 0,730 (95 %-KI [0,536; 0,992]); $p = 0,0442$). Die Ergebnisse der Studie SPOTLIGHT zeigen einen konsistenten OS-Vorteil gegenüber einer weiteren, in der klinischen Praxis relevanten Kombinationschemotherapie.

In der **Meta-Analyse** der finalen Datenschnitte der Studien SPOTLIGHT und GLOW waren in der **mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)** 65,7 % (132/201) der Patienten unter Zolbetuximab + Kombinationschemotherapie sowie 77,8 % (165/201) der Patienten unter Kombinationschemotherapie allein verstorben. Gegenüber der Kombinationschemotherapie (mFOLFOX6 oder CAPOX) konnte durch die jeweilige Zugabe von Zolbetuximab das Sterberisiko statistisch signifikant um 29 % reduziert werden (HR: 0,709 (95 %-KI [0,559; 0,900]); $p = 0,0047$). Der Test auf statistische Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien war nicht signifikant ($I^2 = 0,0$ %; $p = 0,7746$). Die Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien SPOTLIGHT und GLOW bestätigen die Robustheit der Ergebnisse der Einzelstudien (siehe Tabelle 4-23).

Abbildung 5 zeigt den Forest-Plot der Meta-Analyse.

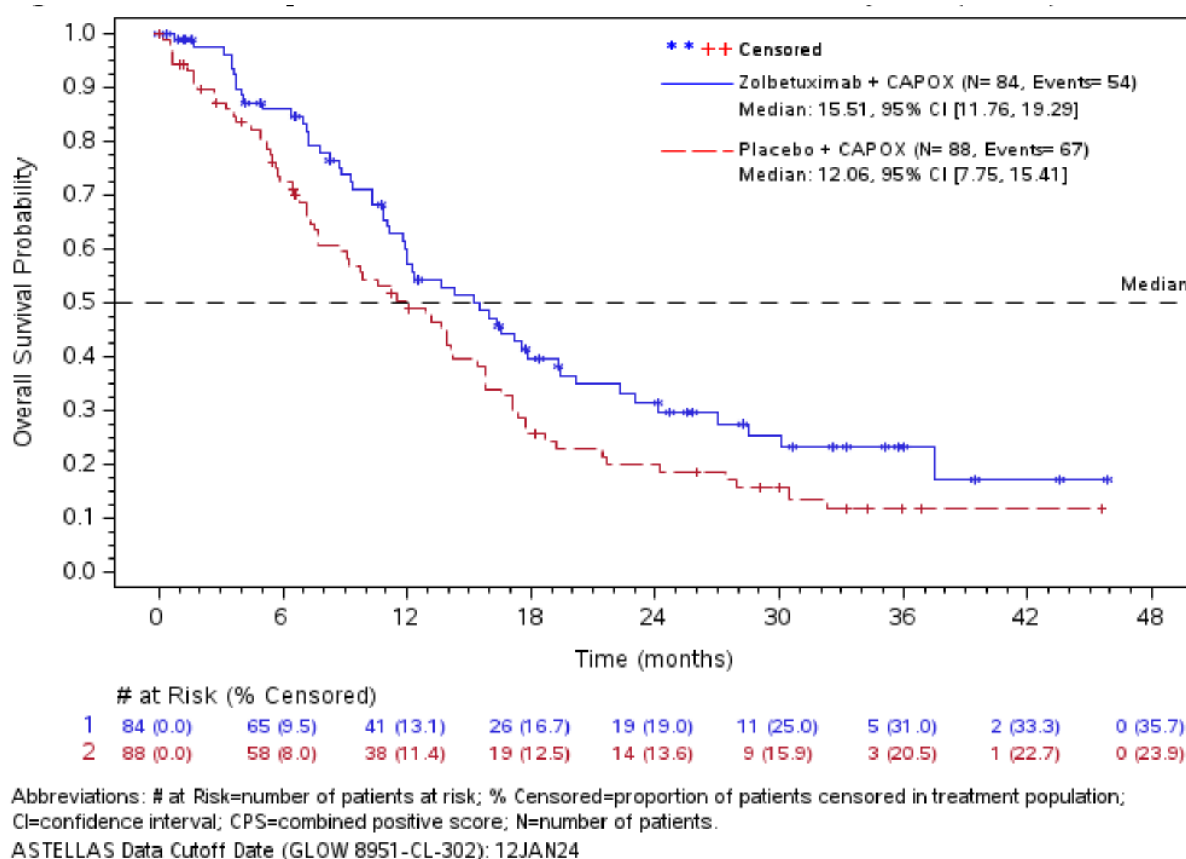


Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve zum Gesamtüberleben – finaler Datenschnitt vom 12.01.2024 – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)

Quelle: separater Anhang 4-G

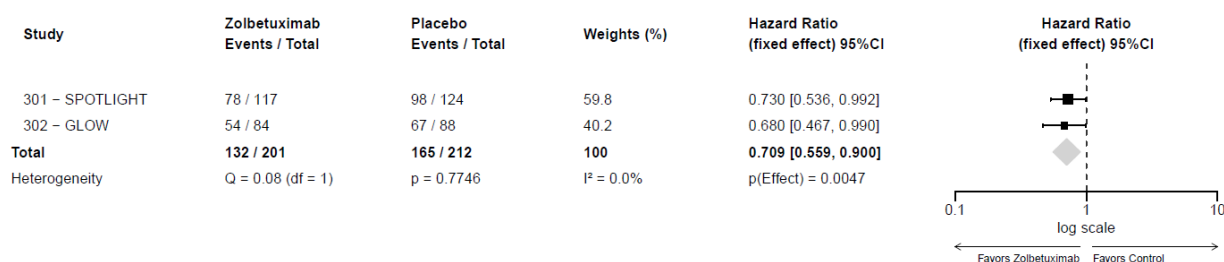


Abbildung 5: Forest-Plot der Meta-Analyse zum Gesamtüberleben – finale Datenschnitte der Studien GLOW und SPOTLIGHT, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)

Quelle: separater Anhang 4-G

Weitere Sensitivitätsanalysen: Ergebnisse zum Gesamtüberleben im klinischen Versorgungsalltag

Tabelle 4-25: Ergebnisse der ergänzenden Analysen für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Studie GLOW	Zolbetuximab + CAPOX		Placebo + CAPOX		Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX
Population	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
REI-Analysen: Erwartbare Effekte bei Minimierung von Dosisunterbrechungen und Therapieabbrüchen aufgrund von Übelkeit und Erbrechen^d					
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1) <75% REI, 63 Tage	48/84 (57,1)	16,36 (11,99; 22,28)	65/88 (73,9)	12,06 (7,75; 15,41)	0,622 [0,421; 0,920] p = 0,0086
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1) <80% REI, 63 Tage	48/84 (57,1)	16,36 (11,99; 22,28)	65/88 (73,9)	12,06 (7,75; 15,41)	0,622 [0,421; 0,920] p = 0,0086
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1) <75% REI, 180 Tage	48/84 (57,1)	16,36 (11,99; 22,28)	64/88 (72,7)	12,94 (7,75; 15,80)	0,633 [0,427; 0,938] p = 0,0112
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1) <80% REI, 180 Tage	48/84 (57,1)	16,36 (11,99; 22,28)	64/88 (72,7)	12,94 (7,75; 15,80)	0,633 [0,427; 0,938] p = 0,0112
Patienten mit Steroidbehandlung im Rahmen der Antiemese /als Begleitmedikation^e					
mITT (CLDN18.2+ ,CPS < 1)	38/59 (64,4)	16,36 [11,99; 23,06]	41/50 (82,0)	9,23 [7,20; 13,67]	0,549 [0,339; 0,889] p = 0,0143
Quelle: separater Anhang 4-G GLOW: Finaler Datenschnitt 12.01.2024 a: Mediane basierend auf der Brookmeyer-Crowley Methode b: HR und 95 %-KI basierend auf stratifiziertem (Region [Asien vs. nicht-Asien], Anzahl der Organe mit Metastasen [0-2 vs. ≥ 3] und vorherige Gastrektomie [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell. c: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test. d: Für jede Visite wird ermittelt, zu welchem Anteil die bis zur Visite tatsächlich erhaltende kumulative Dosis der geplanten kumulativen Dosis entspricht (Relativer Expositionsindex). Patienten, die aufgrund eines Ereignisses zu Übelkeit oder Erbrechen < 75 % bzw. < 80 % der geplanten kumulativen Dosis erhalten haben, sowie Patienten, die aufgrund eines Ereignisses zu Übelkeit oder Erbrechen innerhalb von 63 bzw. 180 Tagen die Studienmedikation abgesetzt haben, werden in den Analysen zensiert. e: Patienten unter Risiko: N = 59 (Zolbetuximab + CAPOX) vs. N = 50 (Placebo + CAPOX) Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.					

Relative exposure intensity (REI)-Analysen (Studie GLOW, mITT, CLDN18.2+, CPS < 1)

In REI-Analysen wurde untersucht, welcher Effekt im Gesamtüberleben erwartbar wäre, wenn Dosisunterbrechungen bzw. Therapieabbrüche aufgrund von Übelkeit und Erbrechen minimiert würden. Dazu wurden Patienten, die aufgrund von Übelkeit oder Erbrechen weniger als 75 % bzw. 80 % der bis zu diesem Zeitpunkt geplanten Zolbetuximab-Dosis erhalten haben, sowie Patienten, die aufgrund von Übelkeit oder Erbrechen die Therapie mit Zolbetuximab innerhalb von 63 bzw. 180 Tagen abgebrochen haben, in den Analysen zensiert.

Die Ergebnisse bestätigen die Robustheit des klinisch relevanten Vorteils im Gesamtüberleben durch eine Therapie mit Zolbetuximab mit einer Reduktion des Sterberisikos von 37–38 % sowie einem medianen Überlebensvorteil von 3,4–4,3 Monaten (siehe Tabelle 4-25).

Patienten mit Steroidbehandlung im Rahmen der Antiemese oder als Begleitmedikation (Studie GLOW, mITT, CPS < 1)

Für Patienten, die entweder im Rahmen der Antiemese oder als sonstige Begleitmedikation mit Steroiden behandelt wurden, zeigte sich ein Unterschied im medianen Überleben von 7,1 Monaten zugunsten von Zolbetuximab + CAPOX. Gegenüber CAPOX konnte durch die Zugabe von Zolbetuximab das Sterberisiko statistisch signifikant um 45 % reduziert werden (HR: 0,549 (95 %-KI [0,339; 0,889]); $p = 0,0143$; siehe Tabelle 4-25).

In der Studie GLOW wurde eine Steroidbehandlung nicht regelhaft eingesetzt. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse spiegeln die Erwartung wider, dass bei verbesserter Therapieadhärenz das therapeutische Wirksamkeitspotenzial von Zolbetuximab besser ausgeschöpft werden kann.

Zusammenfassend bestätigen die Sensitivitätsanalysen zum OS im klinischen Versorgungsalltag die Robustheit der Ergebnisse für das Gesamtüberleben in der Teilpopulation CLDN18.2-positiver Patienten mit CPS < 1 (mITT).

Einordnung der Ergebnisse der Teilpopulation mit CPS < 1 in den Kontext der Zulassungsevidenz

Tabelle 4-26: Evidenz, die der Zulassung von Zolbetuximab zugrunde liegt: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Studie	Zolbetuximab + Chemotherapie		Placebo + Chemotherapie		Zolbetuximab + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie
Population	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Studie GLOW					
ITT	180/254 (70,9)	14,3 [12,1; 16,4]	207/253 (81,8)	12,2 [10,3; 13,7]	0,763 [0,622; 0,936] p = 0,0094 AD: +2,1 Monate
Studie SPOTLIGHT					
ITT	197/283 (69,6)	18,2 [16,1; 20,6]	217/282 (77,0)	15,6 [13,7; 16,9]	0,784 [0,644; 0,954] p = 0,0149 AD: +2,6 Monate
Meta-Analyse der Studien GLOW und SPOTLIGHT^d					
ITT	377/537 (70,2)	16,4 [15,0; 17,9]	424/535 (79,3)	13,7 [12,3; 15,3]	0,774 [0,672; 0,892] p = 0,0004 AD: +2,7 Monate
Quelle: separater Anhang 4-G und (42) GLOW: Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX. Finaler Datenschnitt 12.01.2024 SPOTLIGHT: Zolbetuximab + mFOLFOX6 vs. Placebo + mFOLFOX6. Finaler Datenschnitt: 08.09.2023 a: Mediane basierend auf der Brookmeyer-Crowley Methode b: GLOW und SPOTLIGHT: HR und 95 %-KI basierend auf stratifiziertem (Region [Asien vs. nicht-Asien], Anzahl der Organe mit Metastasen [0-2 vs. ≥ 3] und vorherige Gastrektomie [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell. c: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test. d: Ergebnisse der Meta-Analyse basierend auf gepoolter Analyse der individuellen Patientendaten. In den Analysemodellen wurde zusätzlich für Studie adjustiert. Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.					

In der zulassungsbegründenden **ITT-Population der Studie GLOW** betrug das mediane OS bis zum finalen Datenschnitt (12.01.2024) 14,3 Monate vs. 12,2 Monate, was einem Unterschied im medianen Überleben von 2,1 Monaten zugunsten von Zolbetuximab + CAPOX entspricht. Gegenüber CAPOX konnte durch die Zugabe von Zolbetuximab das Sterberisiko statistisch signifikant um 24 % reduziert werden (HR: 0,763 (95 %-KI [0,622; 0,936]); $p = 0,0094$). Das Ergebnis der OS-Analyse in der Teilpopulation (mITT [CLDN18.2+, CPS < 1]) ist somit mit dem Ergebnis der ITT-Population vergleichbar. Obwohl die Population in der vorliegenden Fragestellung entsprechend den Anforderungen der frühen Nutzenbewertung drastisch reduziert ist, zeigt sich ein stabiler und robuster Effekt im Gesamtüberleben.

Die zugehörige Kaplan-Meier Kurve ist in Abbildung 6 dargestellt.

In der zulassungsbegründenden **ITT-Population der Zulassungsstudie SPOTLIGHT** betrug das mediane OS unter Zolbetuximab in Kombination mit mFOLFOX6 18,2 Monate vs. 15,6 Monate unter Placebo in Kombination mit mFOLFOX6. Dies entspricht einem Unterschied im medianen Überleben von 2,6 Monaten zugunsten der Behandlung mit Zolbetuximab + mFOLFOX6. Gegenüber mFOLFOX konnte das Sterberisiko statistisch signifikant um 22 % reduziert werden (HR: 0,784 (95 %-KI [0,644; 0,954]); $p = 0,0149$).

In der **Meta-Analyse** der Studien SPOTLIGHT und GLOW betrug das kombinierte mediane OS 16,4 Monate vs. 13,7 Monate (ITT-Population), was einem Unterschied im medianen Überleben von 2,7 Monaten zugunsten von Zolbetuximab entspricht. Gegenüber der Kombinationschemotherapie (mFOLFOX6 oder CAPOX) konnte durch Zolbetuximab das Sterberisiko statistisch signifikant um 23 % reduziert werden (HR: 0,774 (95 %-KI [0,672; 0,892]); $p = 0,0004$). Der Test auf statistische Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien war nicht signifikant ($I^2 = 0,0$ %; $p = 0,8506$). Das Ergebnis der Meta-Analyse in der mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1) ist mit dem Ergebnis der ITT-Population vergleichbar. Es zeigt sich ein stabiler und robuster Effekt im Gesamtüberleben.

Abbildung 7 zeigt den Forest-Plot der Meta-Analyse.

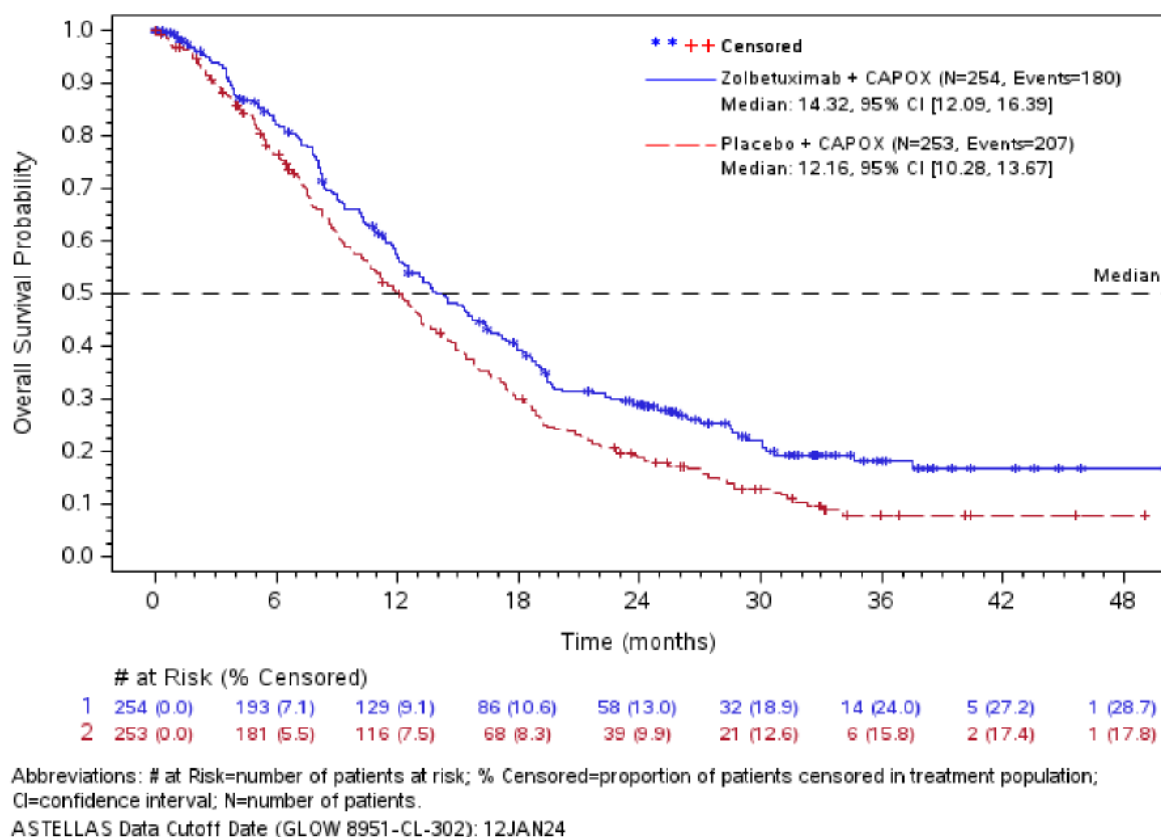


Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve zum Gesamtüberleben – finaler Datenschnitt vom 12.01.2024 - Studie GLOW, ITT-Population

Quelle: separater Anhang 4-G

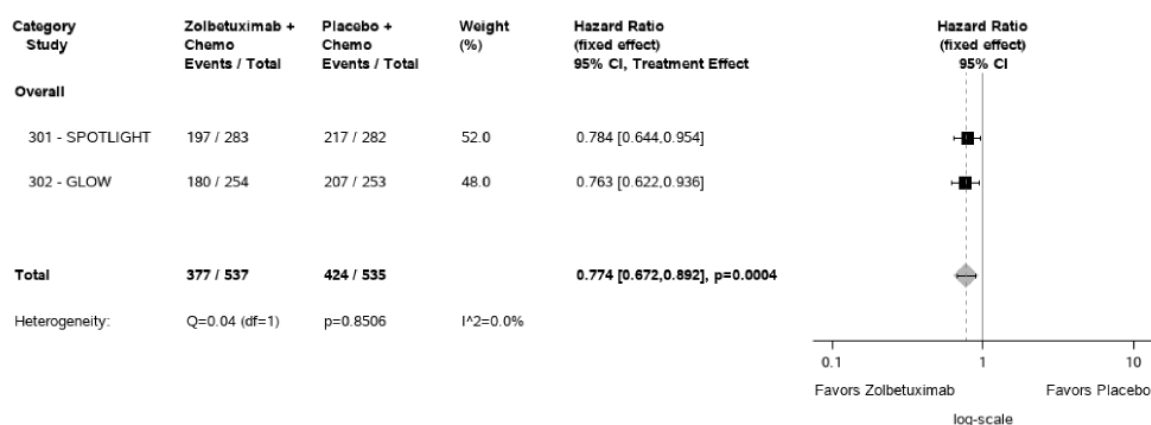


Abbildung 7: Forest-Plot der Meta-Analyse zum Gesamtüberleben – finale Datenschnitte der Studien GLOW und SPOTLIGHT, ITT-Population

Quelle: separater Anhang 4-G

Fazit zum Gesamtüberleben:

Das mediane OS in der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten **Teilpopulation CLDN18.2-positiver Patienten mit CPS < 1 in der Studie GLOW** beträgt 15,5 Monate vs. 12,1 Monate, was einem Unterschied im medianen Überleben von 3,4 Monaten zugunsten von Zolbetuximab entspricht. Gegenüber der Kombinationschemotherapie CAPOX konnte durch Zolbetuximab das Sterberisiko statistisch signifikant um 32 % reduziert werden (HR: 0,680 (95 %-KI [0,467; 0,990]); $p = 0,0451$).

Die als Sensitivitätsanalyse dargestellten Ergebnisse der kombinierten Teilpopulation der CLDN18.2-positiven Patienten mit CPS < 1 / unbekanntem CPS, die Ergebnisse der Zulassungsstudie SPOTLIGHT sowie die Meta-Analyse beider Studien bestätigen die Robustheit des Behandlungseffektes von Zolbetuximab in der Teilpopulation CLDN18.2-positiver Patienten mit CPS < 1 (siehe Tabelle 4-23 und Tabelle 4-25).

In der zulassungsbegründenden **ITT-Population der Studie GLOW** konnte durch die Zugabe von Zolbetuximab das Sterberisiko gegenüber CAPOX statistisch signifikant um 24 % reduziert werden (HR: 0,763 (95 %-KI [0,622; 0,936]); $p = 0,0094$). Die Ergebnisse in der mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1) sind mit dem Ergebnis der ITT-Population vergleichbar.

Insgesamt zeigte sich in den Zulassungsstudien GLOW und SPOTLIGHT über die durchgeführten Analysen hinweg ein stabiler und robuster Effekt im Gesamtüberleben, (siehe Abbildung 8).

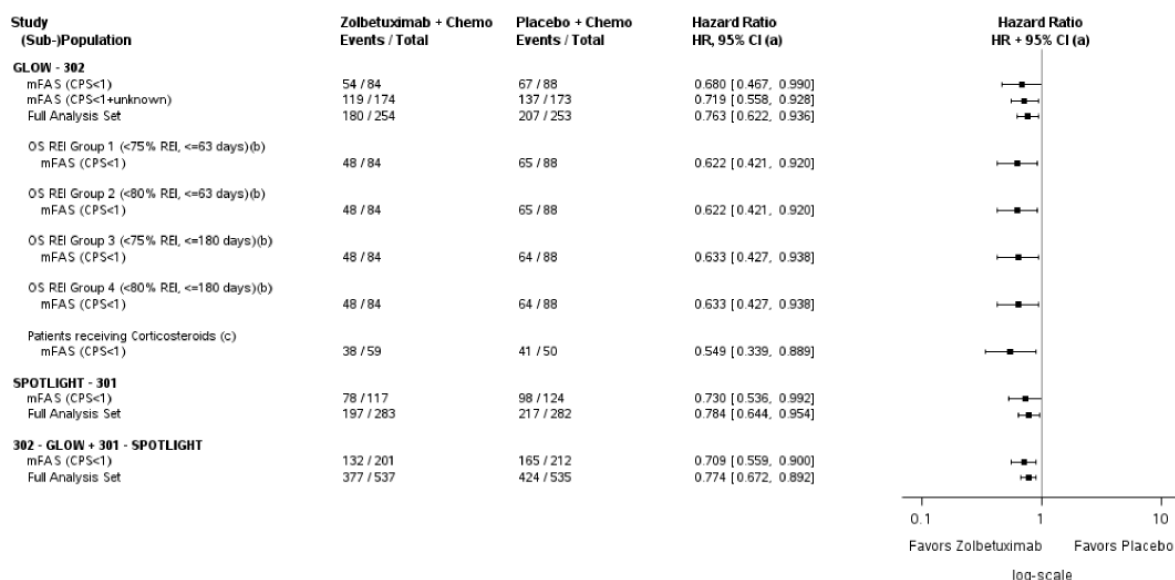


Abbildung 8: Übersicht der Ergebnisse zum Gesamtüberleben – finale Datenschnitte der Studien GLOW und SPOTLIGHT

Quelle: separater Anhang 4-G

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

Die Meta-Analysen für das Gesamtüberleben wurden im vorherigen Absatz dargestellt. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.2 Endpunktkategorie „Morbidity“ – RCT

4.3.1.3.1.2.1 Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts „Progressionsfreies Überleben“

Studie	Operationalisierung
GLOW	Das PFS wurde definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Eintreten einer radiologischen Krankheitsprogression (gemäß RECIST Version 1.1), beurteilt durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (IRC), oder bis zum Tod aus jeglichem Grund, je nachdem, was zuerst eintrat. <u>Zensurierung</u> Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnittes weder eine Krankheitsprogression erfahren haben noch gestorben sind, werden zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Beurteilung oder dem Datum der Randomisierung (sofern keine Beurteilung zu oder nach Studienbeginn vorliegt) zensuriert. Patienten, die eine Krankheitsprogression nach Beginn einer neuen Anti-Krebs-Therapie erfahren haben, werden zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Beurteilung vor der Initiierung einer neuen Anti-Krebs-Therapie zensuriert. Weiterhin werden Patienten mit einer Krankheitsprogression oder Tod nach mehr als zwei fehlenden Beurteilungen der Erkrankung zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Beurteilung vor den fehlenden Krankheitsbeurteilungen zensuriert. <u>Erhebung</u> Bildgebende Verfahren (Computertomographie [CT] / Magnetresonanztomographie [MRT]) wurden innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung, danach alle neun Wochen ($\pm$ sieben Tage) in den ersten 54 Wochen ab der ersten Einnahme der Studienmedikation und dann alle zwölf Wochen ($\pm$ sieben Tage) bis zur radiologischen Krankheitsprogression (gemäß RECIST Version 1.1, beurteilt durch das IRC) oder Beginn einer neuen Anti-Krebs-Therapie durchgeführt. Um die Vergleichbarkeit der jeweiligen Beurteilungen eines Patienten zu gewährleisten, sollten die zu Beginn der Studie verwendeten bildgebenden Verfahren während der gesamten Studie herangezogen werden. <u>Patientenrelevanz</u> Angaben zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. <u>Auswertung</u> Für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ erfolgte die Auswertung für die Nutzenbewertung anhand einer Ereigniszeitanalyse unter Verwendung einer stratifizierten Cox Proportional Hazard Regression und eines stratifizierten Log-Rank Tests auf Basis der mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1). Für Details wird auf Abschnitt 4.2.5.2 verwiesen. Für den Endpunkt PFS wurden zur Bestätigung der Robustheit der Ergebnisse in der mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1) folgende Sensitivitätsanalysen dargestellt, siehe dazu auch Abschnitt 4.2.5.4: • Beurteilung der Krankheitsprogression durch den Prüfarzt. • Ergebnisse zum PFS der kombinierten Teilpopulation aus CLDN18.2-positiven Patienten mit CPS < 1 und Patienten mit unbekanntem CPS (weitere Erläuterungen siehe Abschnitt 4.2.5.4).

Studie	Operationalisierung
	Die Ergebnisse der ITT-Population der Studie GLOW, welche bereits im Erstdossier herangezogen wurden, werden zur Einordnung der Ergebnisse der mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1) in die Zulassungsevidenz ergänzend dargestellt. Dargestellt wird der finale Datenschnitt vom 12.01.2024, welcher die Studienvisiten unter Behandlung sowie Sicherheitsnachbeobachtung, Nachbeobachtungsphase, Langzeit- und Überlebensnachbeobachtung umfasst.
Quelle: (37, 39)	
Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.	

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

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

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

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GLOW	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial der Studie GLOW wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie GLOW wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wurde spezifisch für das Nutzenbewertungsdossier in der mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1) ausgewertet. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung. Die mITT-Population entspricht bezüglich Baselinecharakteristika und weiteren Merkmalen, wie

Behandlungs- und Beobachtungsdauern der ITT-Population (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

Ein möglicher Einfluss der Nichtberücksichtigung des Anteils an CLDN18.2-positiven Patienten mit CPS < 1 im Kollektiv der Patienten mit unbekanntem PD-L1 Status wurde in einer Sensitivitätsanalyse untersucht (siehe auch Abschnitt 4.2.5.4). Da einerseits keine Hinweise auf systematische Ausfallmechanismen vorliegen, die mit spezifischen krankheitsbezogenen Patientencharakteristika im Zusammenhang stehen, sowie andererseits sich unter vollständigem Einbezug der Patienten mit unbekanntem PD-L1-Status konsistente Effekte zur Hauptanalyse auf Basis des HR (unter vollständigem Ausschluss dieser Patienten) zeigen, liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Verzerrungspotential durch Nichtberücksichtigung von Patienten mit unbekanntem CPS vor.

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

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

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

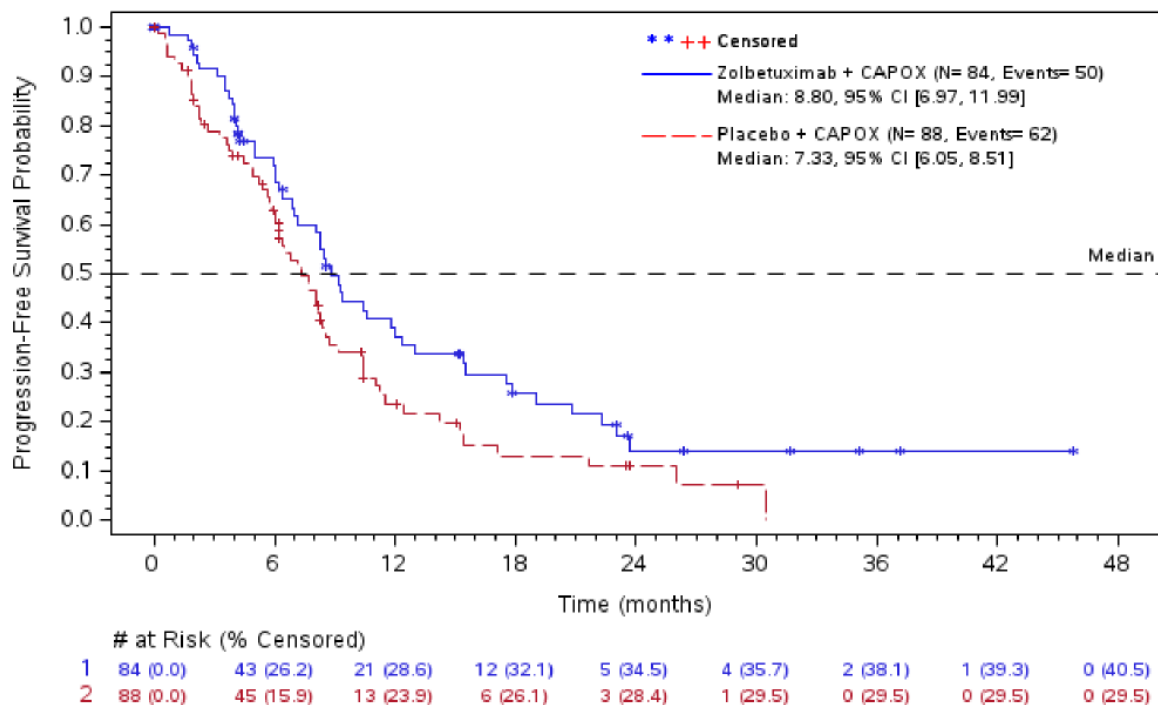
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben – bewertet durch IRC und Investigator“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event-Analyse*)

Studie GLOW	Zolbetuximab + CAPOX		Placebo + CAPOX		Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX
Population	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1) (IRC)	50/84 (59,5)	8,8 [7,0; 12,0]	62/88 (70,5)	7,3 [6,1; 8,5]	0,686 [0,460; 1,021] p = 0,0628
Sensitivitätsanalyse: Prüfarzt-basierte Auswertung					
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1) (INV)	57/84 (67,9)	8,4 [6,3; 10,4]	75/88 (85,2)	5,7 [4,2; 7,3]	0,621 [0,428; 0,902] p = 0,0120
Sensitivitätsanalyse: kombinierte Teilpopulation aus CLDN18.2-positiven Patienten mit CPS < 1 und CLDN18.2-positiven Patienten mit unbekanntem CPS					
(CLDN18.2+, CPS < 1 / CPS unbekannt) (IRC)	103/174 (59,2)	8,4 [7,1; 10,4]	123/173 (71,1)	6,5 [6,1; 8,1]	0,668 [0,509; 0,877] p = 0,0036
Quelle: separater Anhang 4-G GLOW: Finaler Datenschnitt: 12.01.2024 a: Mediane basierend auf der Brookmeyer-Crowley Methode b: GLOW: HR und 95 %-KI basierend auf stratifiziertem (Region [Asien vs. nicht-Asien], Anzahl der Organe mit Metastasen [0-2 vs. ≥ 3] und vorherige Gastrektomie [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell. c: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test. Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.					

In der **mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1) der Studie GLOW** betrug das mediane PFS (bewertet anhand des IRC) zum finalen Datenschnitt (12.01.2024) 8,8 Monate (95 %-KI [7,0; 12,0]) im Zolbetuximab-Arm bzw. 7,3 Monate (95 %-KI [6,1; 8,5]) im Kontrollarm. Gegenüber der Kombinationschemotherapie CAPOX zeigte sich im progressionsfreien Überleben (Bewertung durch IRC) ein positiver Trend (Reduktion des Risikos einer Progression oder des Todes um 31 % (HR: 0,686 (95 %-KI [0,460; 1,021])); p = 0,0628). Die zugehörige Kaplan-Meier Kurve ist in Abbildung 9 dargestellt.

Die Analyse der Bewertung durch den Prüfarzt (HR: 0,621 (95 %-KI [0,428; 0,902])); p = 0,0120) ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Zolbetuximab im Einklang mit den Ergebnissen aus dem Erstverfahren.

Im Rahmen einer weiteren Sensitivitätsanalyse wird die kombinierte Teilpopulation **aus CLDN18.2-positiven Patienten mit CPS < 1 und Patienten mit unbekanntem CPS** der Studie GLOW betrachtet (finaler Datenschnitt: 12.01.2024). Für diese Teilpopulation betrug das mediane PFS (IRC) 8,4 Monate im Zolbetuximab-Arm vs. 6,5 Monate im Kontrollarm. Gegenüber CAPOX konnte durch die Zugabe von Zolbetuximab das Risiko einer Krankheitsprogression oder Tod statistisch signifikant um 33 % reduziert werden (HR: 0,668 (95 %-KI [0,509; 0,877]); $p = 0,0036$). Auch bei Betrachtung einschließlich der Patienten mit unbekanntem CPS zeigte sich ein Vorteil im PFS für Patienten im Zolbetuximab-Arm. Die Sensitivitätsanalyse bestätigt damit die Ergebnisse der Teilpopulation mit CLDN18.2-positiven Patienten mit CPS < 1 (mITT) und stehen im Einklang mit den statistisch signifikanten Ergebnissen aus dem initialen Nutzenbewertungsverfahren (siehe Tabelle 4-30).



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; % Censored=proportion of patients censored in treatment population; CI=confidence interval; CPS=combined positive score; IRC=independent review committee; N=number of patients.

ASTELLAS Data Cutoff Date (GLOW 8951-CL-302): 12JAN24

Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve zum Progressionsfreies Überleben (IRC) - (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)

Quelle: separater Anhang 4-G

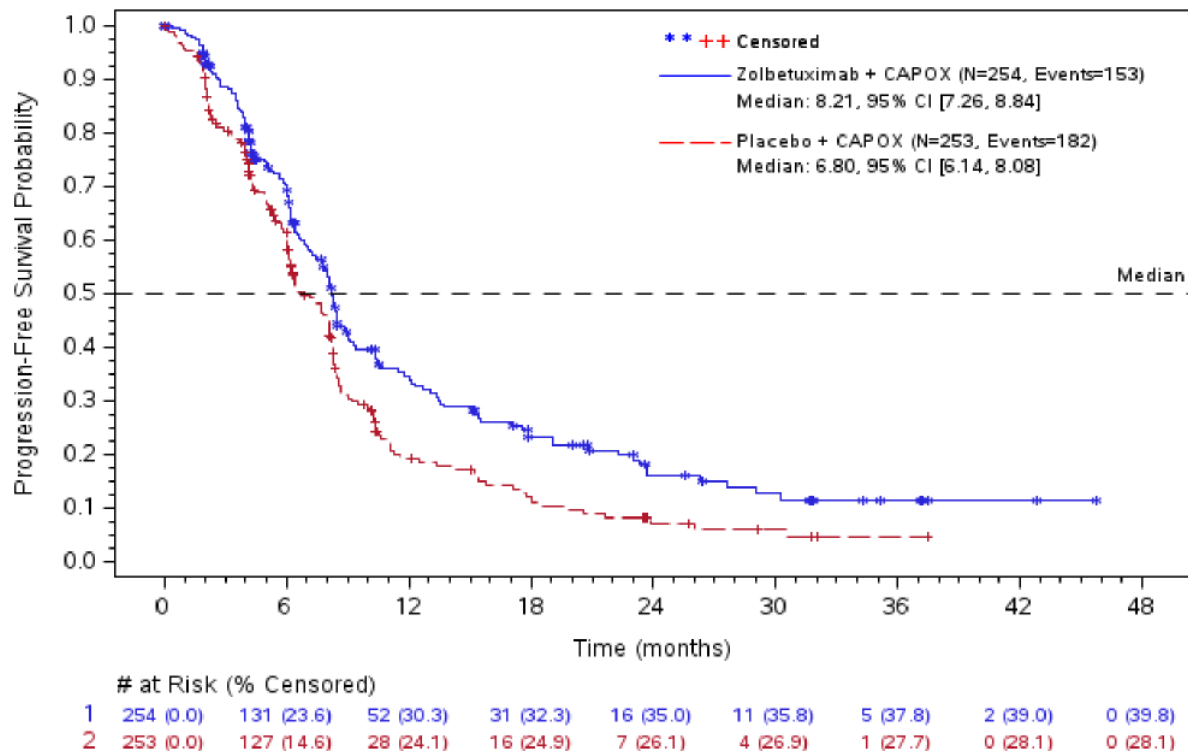
Einordnung der Ergebnisse der Teilpopulation CLDN18.2-positiver Patienten mit CPS < 1 in den Kontext der Zulassungsevidenz

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben – bewertet durch IRC“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event-Analyse*)

Studie GLOW	Zolbetuximab + CAPOX		Placebo + CAPOX		Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX
Population	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
ITT	153/254 (60,2)	8,2 [7,3; 8,8]	182/253 (71,9)	6,8 [6,1; 8,1]	0,689 [0,552; 0,860] p = 0,0009 AD: + 1,4 Monate
Quelle: separater Anhang 4-G GLOW: Finaler Datenschnitt: 12.01.2024 a: Mediane basierend auf der Brookmeyer-Crowley Methode b: GLOW: HR und 95 %-KI basierend auf stratifiziertem (Region [Asien vs. nicht-Asien], Anzahl der Organe mit Metastasen [0-2 vs. ≥ 3] und vorherige Gastrektomie [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell. c: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test. Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.					

In der zulassungsbegründenden ITT-Population der Studie GLOW betrug das mediane PFS (bewertet anhand des IRC) zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts vom 12.01.2024 im Zolbetuximab-Arm 8,2 Monate (95 %-KI [7,3; 8,8]) bzw. 6,8 Monate (95 %-KI [6,1; 8,1]) im Kontrollarm. Das Ergebnis zum IRC-bewerteten PFS zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied (HR: 0,689 (95 %-KI [0,552; 0,860]); p = 0,0009) zugunsten von Zolbetuximab + CAPOX, das Risiko der Krankheitsprogression oder des Todes wurde durch Zolbetuximab statistisch signifikant um 31 % reduziert. Die zugehörige Kaplan-Meier Kurve ist in Abbildung 10 dargestellt.

Das Ergebnis der PFS-Analyse in der mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1) weist somit ein mit der ITT-Population vergleichbares HR auf. Das Risiko einer Krankheitsprogression oder des Todes wurde sowohl in der Teilpopulation der CLDN18.2-positiven Patienten mit CPS < 1 als auch in der gesamten Zulassungspopulation um 31 % gesenkt. Die Analyse der Bewertung durch den Prüfarzt (HR: 0,621 (95 %-KI [0,428; 0,902]); p = 0,0120) sowie die Sensitivitätsanalyse der kombinierten Teilpopulation aus CLDN18.2-positiven Patienten mit CPS < 1 oder mit unbekanntem CPS (HR: 0,668 (95 %-KI [0,509; 0,877]); p = 0,0036) ergaben einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Zolbetuximab im Einklang mit den Ergebnissen aus dem Erstverfahren.



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; % Censored=proportion of patients censored in treatment population; CI=confidence interval; IRC=independent review committee; N=number of patients.

ASTELLAS Data Cutoff Date (GLOW 8951-CL-302): 12JAN24

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

Quelle: separater Anhang 4-G

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunkts „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“

Studie	Operationalisierung
GLOW	Die Symptomatik wurde mittels des EORTC QLQ-C30, einem generischen Fragebogen, erhoben. Der EORTC QLQ-C30 ist ein validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptome bei Krebspatienten. Der Fragebogen besteht aus insgesamt 30 Fragen, die in fünf Funktionsskalen (Physische, Emotionale, Kognitive und Soziale Funktion sowie Rollenfunktion), neun Symptomskalen (Müdigkeit, Übelkeit / Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhoe und (krankheitsbedingte) finanzielle Probleme) sowie einer Globalen Gesundheitsstatus- und Lebensqualitätsskala unterteilt sind. Die Fragen der Funktions- und Symptomskalen werden jeweils anhand einer 4-Punkte-Skala („überhaupt nicht“, „wenig“, „mäßig“ und „sehr“) bewertet. Abschließend werden der Gesundheitszustand und die Lebensqualität auf einer Skala von 0 („sehr schlecht“) bis 7 („ausgezeichnet“) eingeschätzt. Während die Funktionsskalen der Endpunktkategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ zugeordnet werden, gehören die Symptomskalen zur Endpunktkategorie „Morbidität“. Zur Auswertung werden gemäß Scoring Manual die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, sodass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden (43). Für die Symptomskalen und -items repräsentieren höhere Werte eine größere und niedrigere Werte eine geringere Ausprägung eines Symptoms. <u>Trennwert</u> Gemäß den Antworten zu häufig gestellten Fragen auf der Webseite des G-BA für den EORTC QLQ-C30 sowie den entsprechenden validierten krankheitsspezifischen Ergänzungsmodulen wird die Responseschwelle (MID ≥ 10 Punkte) als adäquat angesehen (15). <u>Erhebung</u> Die Erhebung des EORTC QLQ-C30-Fragebogens erfolgte zum Screening (bis zu 45 Tage vor Studienbeginn), danach alle drei Wochen sowie bei der Visite zum Behandlungsabbruch und bei der 30- und 90 Tage Sicherheitsnachbeobachtung. <u>Patientenrelevanz</u> Angaben zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. <u>Auswertung</u> Für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ erfolgte die Auswertung anhand einer Ereigniszeitanalyse (Zeit bis zur ersten Verschlechterung) unter Verwendung einer stratifizierten Cox Proportional Hazard Regression und eines stratifizierten Log-Rank Tests auf Basis der mITT-Population. Für Details wird auf Abschnitt 4.2.5.2.3 verwiesen. Zugehörige Kaplan-Meier-Kurven befinden sich im separaten Anhang 4-G. Weiterhin wurde die mittlere Veränderung gegenüber Baseline für jeden Behandlungsarm zu jeder Visite graphisch dargestellt, die zugehörigen tabellarischen Ergebnisse sind im separaten Anhang 4-G dargestellt.

Studie	Operationalisierung
	Als ergänzende Analyse zur Untersuchung der Effekte im gesamten Beobachtungszeitraum von PRO-(Sub)-Skalen wurde ein MMRM herangezogen (siehe dazu auch Abschnitt 4.2.5.2). Das Model umfasst die Faktoren Behandlung, Baseline, Studienvisite und Stratum sowie die Interaktionen Baseline × Visite und Behandlung × Visite als Kovariaten. Für jede Behandlungsgruppe wurde eine separate unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Um > 20 Patienten pro Arm einschließen zu können, werden die Daten im vorliegenden Modell bis einschließlich Zyklus 13 analysiert. Für den Vergleich zwischen den Studienarmen wurde, neben der Differenz der LS-Mean-Veränderung (ΔLS-Mean) sowie des zugehörigen 95 %-KI aus der zuvor beschriebenen MMRM-Analyse gegenüber Baseline die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von <i>Hedges' g</i> und zugehörigen 95 %-KI berechnet. Informationen zu Zensierung aufgrund einer Krankheitsprogression befinden sich im nachfolgenden Abschnitt „Rücklaufquoten und Zensierungsgründe“. Alle Zensierungsgründe sind dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen. Berücksichtigt wurde der finale Datenschnitt vom 12.01.2024, welcher die Studienvisiten unter Behandlung sowie Sicherheitsnachbeobachtung, Nachbeobachtungsphase, Langzeit- und Überlebensnachbeobachtung umfasst.
Quelle:(37, 39)	
Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.	

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

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

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GLOW	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial der Studie GLOW wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. GLOW wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

Der Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde spezifisch für das Nutzenbewertungsdossier in der mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1) ausgewertet. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung. Die mITT-Population entspricht bezüglich Baselinecharakteristika und weiteren Merkmalen, wie Behandlungs- und Beobachtungsdauern der ITT-Population (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

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

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

Rücklaufquote und Zensierungsgründe

In der mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1) der Studie GLOW füllten zu Studienbeginn 94,0 % der Patienten unter Zolbetuximab + CAPOX und 93,1 % unter Placebo + CAPOX den Fragebogen aus (siehe Tabelle 4-33). Im Zyklus 24 hat die Rücklaufquote im Kontrollarm einmalig 70 % unterschritten. Im Behandlungsarm fiel die Rücklaufquote erst zur Visite zum Behandlungsende auf unter 70 %. Alle Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 können dem separaten Anhang 4-G entnommen werden.

Der häufigste Zensierungsgrund ist in beiden Behandlungsarmen die Krankheitsprogression. Aufgrund der im Kontrollarm schnelleren und häufigeren Krankheitsprogression wurden mehr Patienten im Kontrollarm als im Zolbetuximab-Arm zensiert. Eine Zensierung aufgrund Krankheitsprogression erfolgte für einige Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zwei bis drei Mal häufiger im Kontrollarm (z. B. „Fatigue“: 11,9 % im Zolbetuximab-Arm vs. 21,6 % im Kontrollarm „Übelkeit und Erbrechen“: 9,5 % im Zolbetuximab-Arm vs. 27,3 % im Kontrollarm). Die Zensierungsgründe für alle Symptomskalen befinden sich im separaten Anhang 4-G.

Tabelle 4-33: Rücklaufquoten zum EORTC QLQ-C30 – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)

Visite	Zolbetuximab + CAPOX (N = 84)	Placebo + CAPOX (N = 88)
	n/N ^a (%)	n/N ^a (%)
Studienbeginn	78/83 (94,0)	81/87 (93,1)
Zyklus 2 Tag 1	68/72 (94,4)	72/78 (92,3)
Zyklus 3 Tag 1	60/65 (92,3)	64/70 (91,4)
Zyklus 4 Tag 1	56/62 (90,3)	55/64 (85,9)
Zyklus 5 Tag 1	53/59 (89,8)	57/61 (93,4)
Zyklus 6 Tag 1	53/56 (94,6)	48/56 (85,7)
Zyklus 7 Tag 1	41/46 (89,1)	41/48 (85,4)
Zyklus 8 Tag 1	39/41 (95,1)	36/41 (87,8)
Zyklus 9 Tag 1	37/38 (97,4)	34/38 (89,5)
Zyklus 10 Tag 1	33/34 (97,1)	29/32 (90,6)
Zyklus 11 Tag 1	32/34 (94,1)	27/29 (93,1)
Zyklus 12 Tag 1	31/32 (96,9)	25/28 (89,3)
Zyklus 13 Tag 1	26/29 (89,7)	22/25 (88,0)
Zyklus 14 Tag 1	22/26 (84,6)	20/22 (90,9)
Zyklus 15 Tag 1	21/23 (91,3)	17/20 (85,0)
Zyklus 16 Tag 1	23/23 (100,0)	16/17 (94,1)
Zyklus 17 Tag 1	21/22 (95,5)	13/13 (100,0)
Zyklus 18 Tag 1	21/21 (100,0)	10/11 (90,9)
Zyklus 19 Tag 1	21/21 (100,0)	9/10 (90,0)
Zyklus 20 Tag 1	19/20 (95,0)	9/10 (90,0)
Ab Zyklus 21 befinden sich im Zolbetuximab-Arm sowie im Kontrollarm jeweils < 20 Patienten mit erwarteter Erhebung. Die vollständigen Rücklaufquoten inklusive Zyklus 21 bis Zyklus 60 befinden sich im separaten Anhang 4-G		
Visite zu Behandlungsende	51/73 (69,9)	55/75 (73,3)
30-Tage Sicherheitsnachbeobachtung	22/69 (31,9)	29/70 (41,4)
90-Tage Sicherheitsnachbeobachtung	23/60 (38,3)	30/58 (51,7)
Quelle: separater Anhang 4-G a: Rücklaufquoten basierend auf der Anzahl erwarteter Erhebungen Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.		

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Time-to-Event-Analyse, Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte)

Studie GLOW	Zolbetuximab + CAPOX		Placebo + CAPOX		Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX
Population	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Fatigue^d					
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	58/84 (69,0)	1,5 [1,0; 2,8]	56/88 (63,6)	1,5 [0,9; 3,5]	1,021 [0,694; 1,502] p = 0,8847
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen^d					
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	58/84 (69,0)	1,5 [1,0; 1,7]	48/88 (54,5)	3,6 [2,3; 5,9]	2,018 [1,319; 3,088] p = 0,0008
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Schmerz^d					
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	45/84 (53,6)	4,4 [3,7; 9,0]	51/88 (58,0)	3,5 [2,1; 5,8]	0,792 [0,515; 1,220] p = 0,2880
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe^d					
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	38/84 (45,2)	6,8 [4,2; 19,7]	40/88 (45,5)	5,3 [4,2; 10,8]	0,963 [0,608; 1,527] p = 0,8868
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit^d					
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	40/84 (47,6)	5,4 [3,0; 13,9]	39/88 (44,3)	4,2 [2,6; 7,8]	0,935 [0,586; 1,492] p = 0,7967
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust^d					
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	44/84 (52,4)	3,4 [1,5; 5,00]	48/88 (54,5)	3,0 [2,2; 6,3]	1,047 [0,681; 1,610] p = 0,8421
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Obstipation^d					
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	34/84 (40,5)	5,5 [4,4; n. b.]	41/88 (46,6)	4,9 [3,5; 9,2]	0,762 [0,469; 1,237] p = 0,2679

Studie GLOW	Zolbetuximab + CAPOX		Placebo + CAPOX		Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX
Population	n/N (%)	Median^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median^a [95 %-KI] Monate	HR^b [95 %-KI] p-Wert^c
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Diarrhö^d					
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	35/84 (41,7)	6,7 [3,2; 27,2]	42/88 (47,7)	2,9 [2,3; 18,9]	0,788 [0,494; 1,256] p = 0,3087
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten^d					
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	31/84 (36,9)	9,2 [5,4; n. b.]	29/88 (33,0)	n. b. [5,0; n. b.]	1,172 [0,698; 1,969] p = 0,5491
Quelle: separater Anhang 4-G GLOW: Finaler Datenschnitt: 12.01.2024 a: Mediane basierend auf der Brookmeyer-Crowley Methode b: GLOW: HR und 95 %-KI basierend auf stratifiziertem (Region [Asien vs. nicht-Asien], Anzahl der Organe mit Metastasen [0-2 vs. ≥ 3] und vorherige Gastrektomie [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell. c: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test. d: Zunahme des Scores um mindestens die MID ist gleichbedeutend mit einer Verschlechterung der Symptomatik. Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.					

In der mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1) der Studie GLOW (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) zeigte sich in Bezug auf den generischen Fragebogen EORTC QLQ-C30 für nahezu alle Symptomskalen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Einzig für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte der Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Kontrollarms (HR: 2,018 (95 %-KI [1,319; 3,088]); p = 0,0008 siehe Tabelle 4-34).

Die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven werden im separaten Anhang 4-G dargestellt.

Die Verschlechterung von Übelkeit und Erbrechen war insbesondere in den ersten Zyklen zu beobachten und nahm im weiteren Verlauf deutlich ab (siehe Abbildung 12).

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse)

Studie GLOW	Zolbetuximab + CAPOX		Placebo + CAPOX		Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX	
Population	N	Veränderung zu Baseline LS-Mean [95 %-KI]	N	Veränderung zu Baseline LS-Mean [95 %-KI]	ΔLS-Mean [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 - Fatigue						
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	69	4,22 [-0,21; 8,65]	72	3,63 [-0,75; 8,00]	0,59 [-4,91; 6,09] p = 0,8325	0,03 [-0,30; 0,36]
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen						
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	69	1,07 [-1,88; 4,02]	72	-3,09 [-6,02; -0,15]	4,15 [0,56; 7,75] p = 0,0240	0,33 [0,00; 0,67]
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Schmerz						
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	69	-4,97 [-9,51; -0,42]	72	-4,38 [-8,89; 0,12]	-0,58 [-6,31; 5,15] p = 0,8406	-0,03 [-0,36; 0,30]
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe						
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	69	2,73 [-1,44; 6,90]	72	4,62 [0,46; 8,77]	-1,88 [-7,23; 3,46] p = 0,4848	-0,11 [-0,44; 0,23]
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit						
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	69	-1,96 [-6,82; 2,90]	72	0,43 [-4,41; 5,27]	-2,39 [-8,31; 3,53] p = 0,4255	-0,12 [-0,45; 0,22]
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust						
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	69	-3,41 [-8,68; 1,86]	72	-10,58 [-15,80; -5,37]	7,17 [0,85; 13,50] p = 0,0267	0,32 [-0,01; 0,65]
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Obstipation						
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	69	-3,43 [-7,62; 0,76]	72	-1,39 [-5,58; 2,81]	-2,04 [-7,25; 3,16] p = 0,4379	-0,11 [-0,45; 0,22]
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Diarrhö						
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	69	3,77 [-0,21; 7,74]	72	-0,12 [-4,06; 3,81]	3,89 [-0,88; 8,67] p = 0,1089	0,23 [-0,10; 0,56]
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten						
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	69	2,20 [-2,76; 7,15]	72	3,37 [-1,54; 8,28]	-1,17 [-7,52; 5,17] p = 0,7148	-0,06 [-0,39; 0,28]
Quelle: separater Anhang 4-G						

Studie GLOW	Zolbetuximab + CAPOX		Placebo + CAPOX		Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX	
Population	N	Veränderung zu Baseline LS-Mean [95 %-KI]	N	Veränderung zu Baseline LS-Mean [95 %-KI]	Δ LS-Mean [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
GLOW: Finaler Datenschnitt: 12.01.2024 Die LS Means sowie die Differenzen der LS Means zwischen dem Zolbetuximab- und dem Kontrollarm wurden mit Hilfe eines MMRMs mit Behandlung, Visite, Baseline-Wert und Stratifizierungsfaktoren als Faktoren sowie Interaktionen zwischen Baseline-Wert und Visite sowie Visite und Behandlung bestimmt. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianz-Matrix angenommen. Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.						

In der mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1) der Studie GLOW zeigte sich im Rahmen der Auswertung auf Basis eines MMRM zum finalen Datenschnitt (12.01.2024) über alle Dimensionen hinweg kein klinisch relevanter Unterschied bezüglich der Symptomatik zwischen Zolbetuximab und einer Kombinationschemotherapie mit CAPOX. Für die zwei Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen sowie Appetitverlust (beide zugunsten Kontrollarm) ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Zolbetuximab-Arm und dem Kontrollarm, der Unterschied war jedoch nicht klinisch relevant (Übelkeit und Erbrechen: *Hedges' g* 0,33 (95 %-KI [0,00; 0,67]); Appetitverlust: *Hedges' g* 0,32 (95 %-KI [-0,01; 0,65])). Weitere Ergebnisse zur Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 sind in Tabelle 4-35 dargestellt.

Abbildung 11 bis Abbildung 19 zeigen die graphischen Darstellungen des Verlaufs der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zum finalen Datenschnitt der mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1).

Insgesamt lässt sich über alle Symptomskalen hinweg kein klinisch relevanter Unterschied im Verlauf der Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 zwischen dem Zolbetuximab-Arm und dem Kontrollarm feststellen. Für die Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ zeigte sich, dass die zu Beginn unter der Zugabe von Zolbetuximab stärker auftretende Symptomatik im weiteren Verlauf deutlich abnahm und auf das Niveau zu *Baseline* zurückkehrte (siehe Abbildung 12).

Eine Abnahme des Auftretens von Übelkeit und Erbrechen nach der ersten Gabe von Zolbetuximab zeigte sich auch in einer explorativen *Ad-hoc* Analyse für die Zulassungspopulation (kombinierte Analyse der Patienten aus GLOW und SPOTLIGHT) (25).

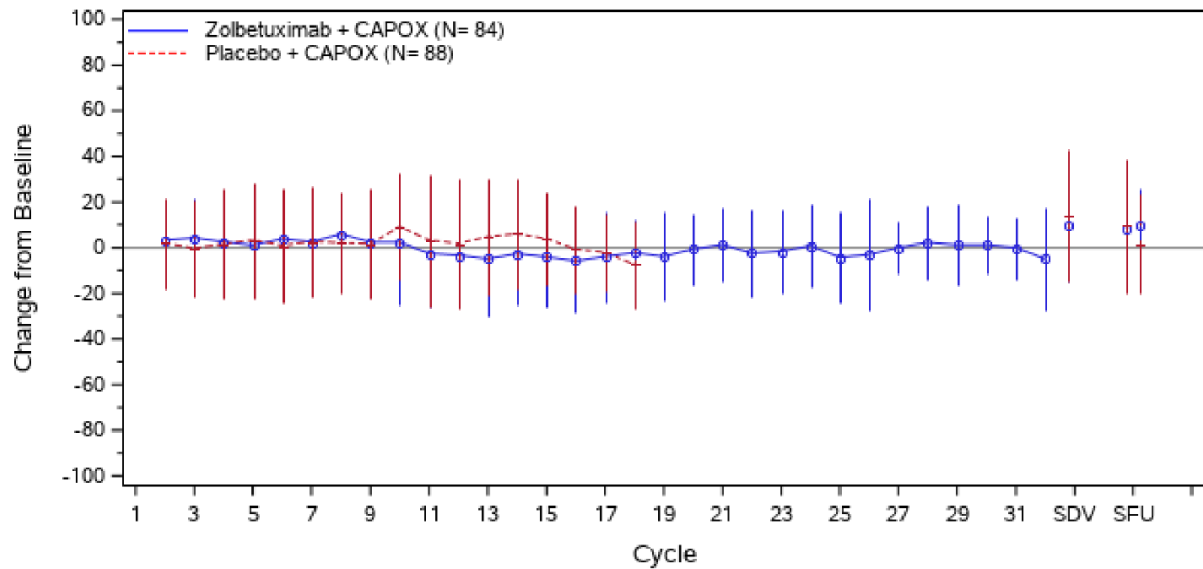


Abbildung 11: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Fatigue“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)

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

Quelle: separater Anhang-4G

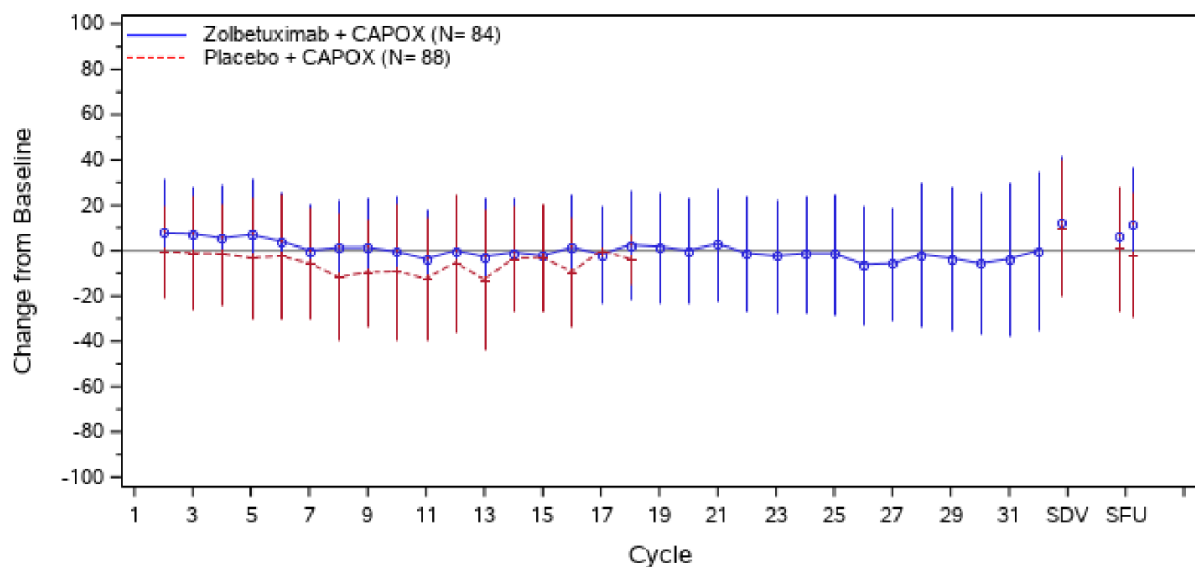


Abbildung 12: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)

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

Quelle: separater Anhang-4G

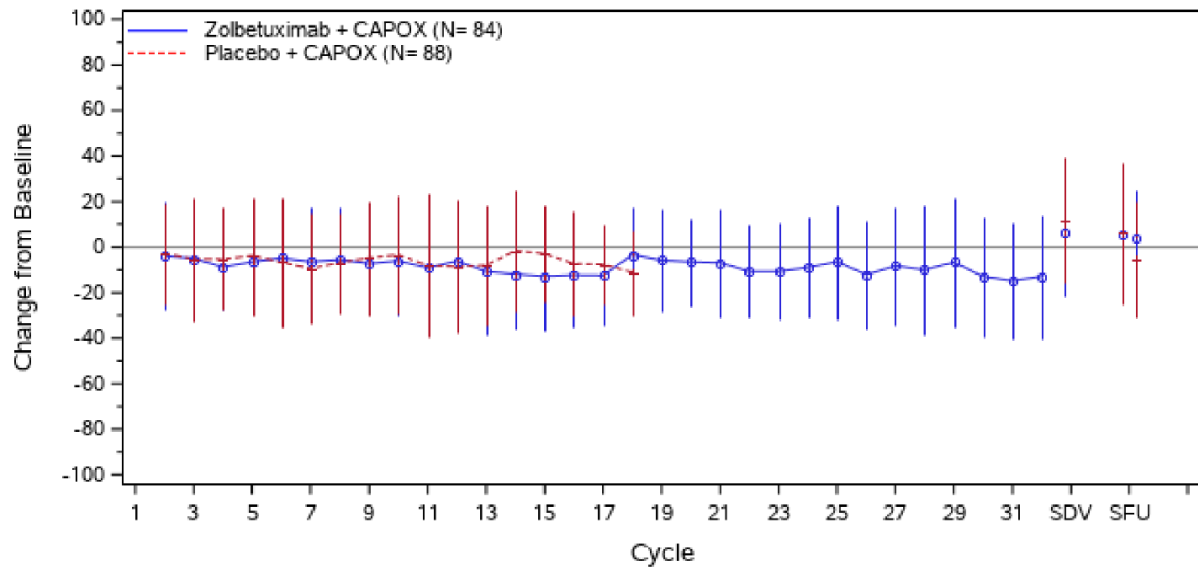


Abbildung 13: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Schmerz“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)

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

Quelle: separater Anhang-4G

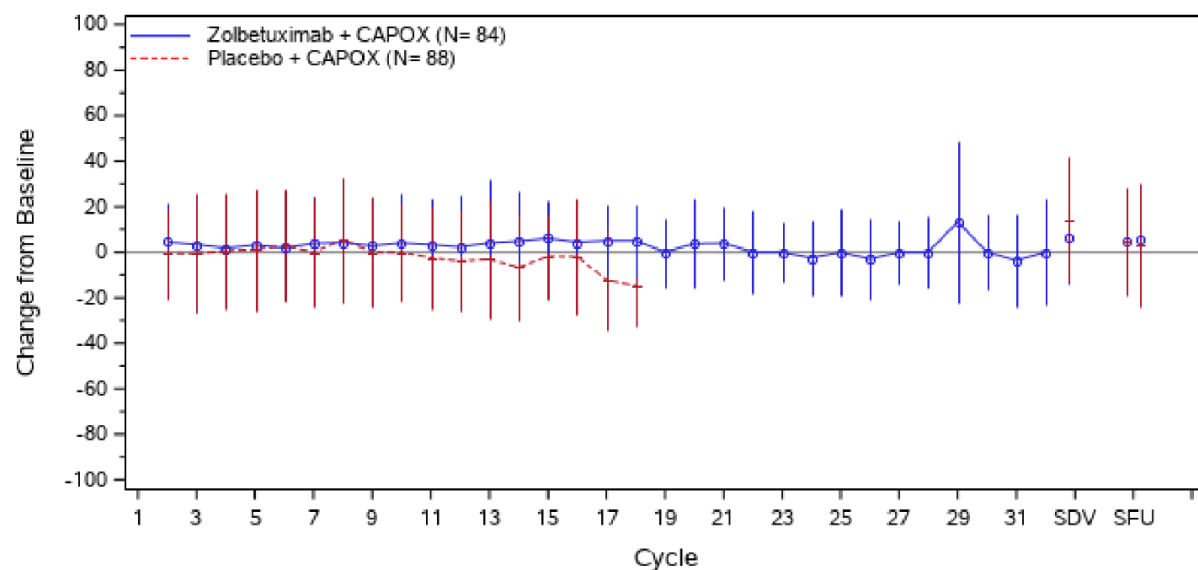


Abbildung 14: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)

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

Quelle: separater Anhang-4G

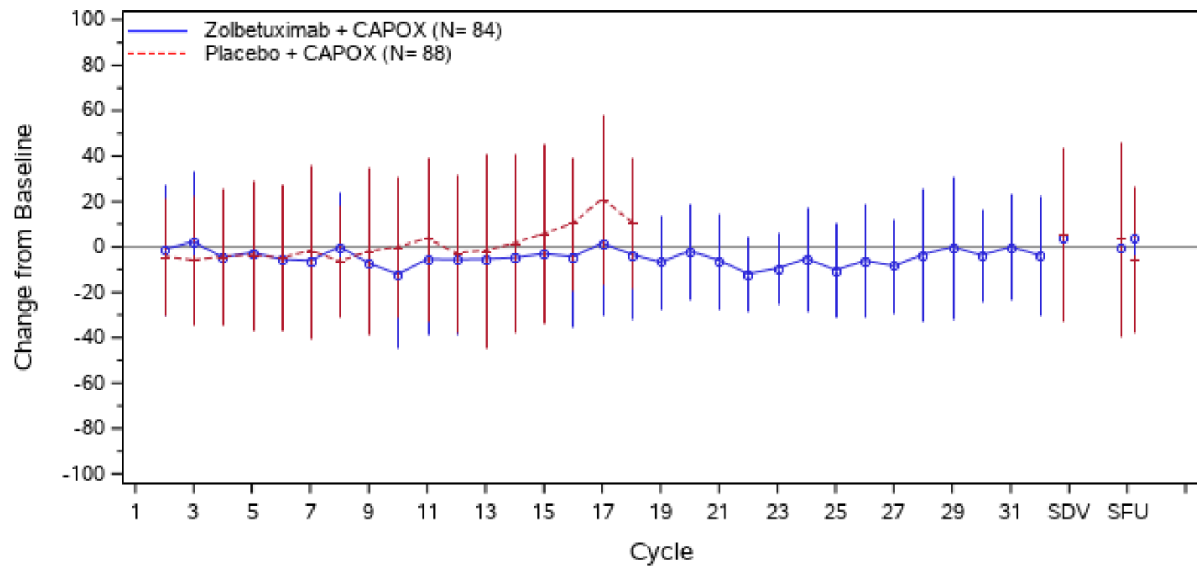


Abbildung 15: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)

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

Quelle: separater Anhang-4G

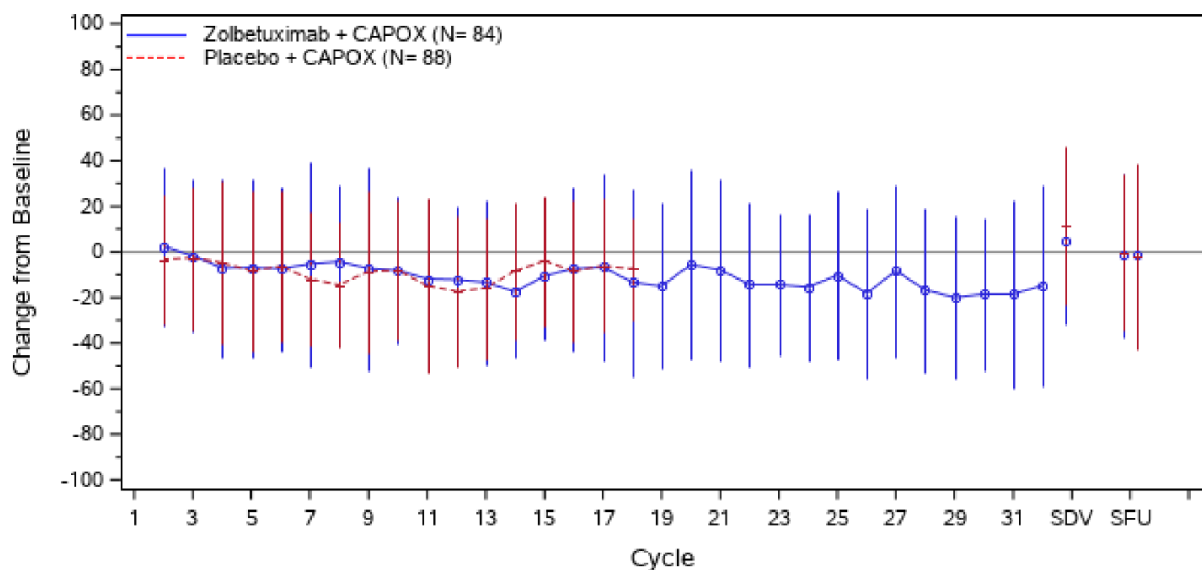


Abbildung 16: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)

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

Quelle: separater Anhang-4G

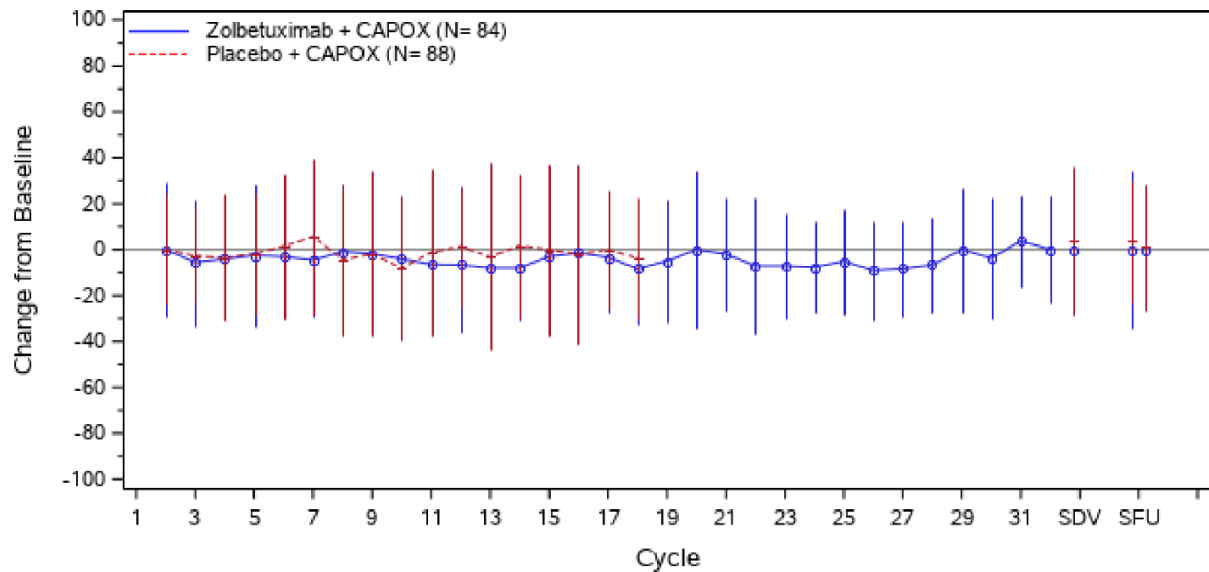


Abbildung 17: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Obstipation“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)

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

Quelle: separater Anhang-4G

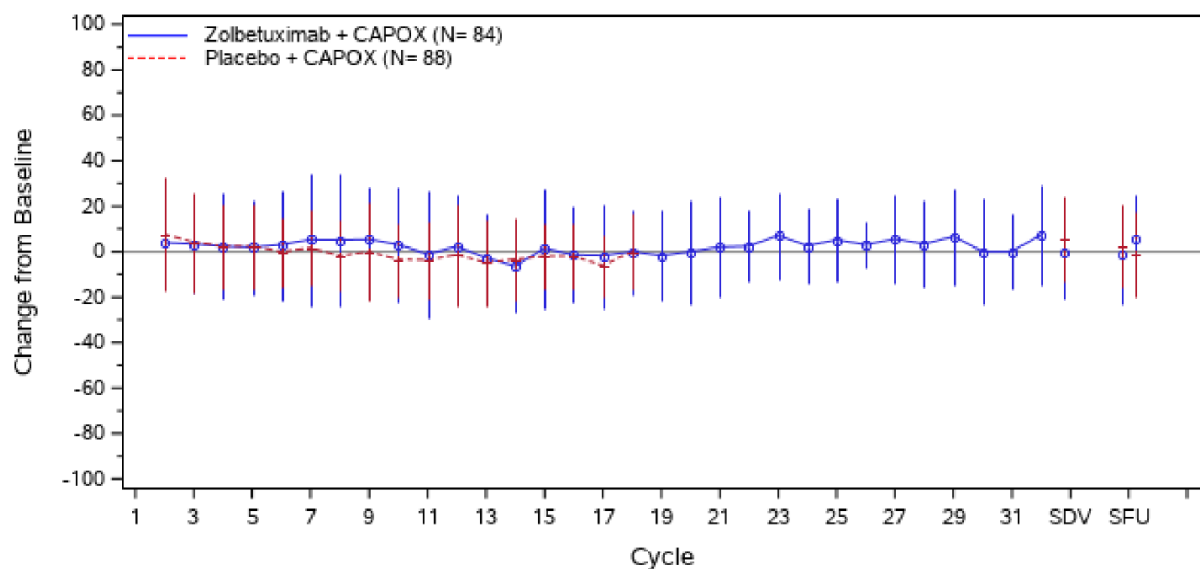


Abbildung 18: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Diarrhö“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)

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

Quelle: separater Anhang-4G

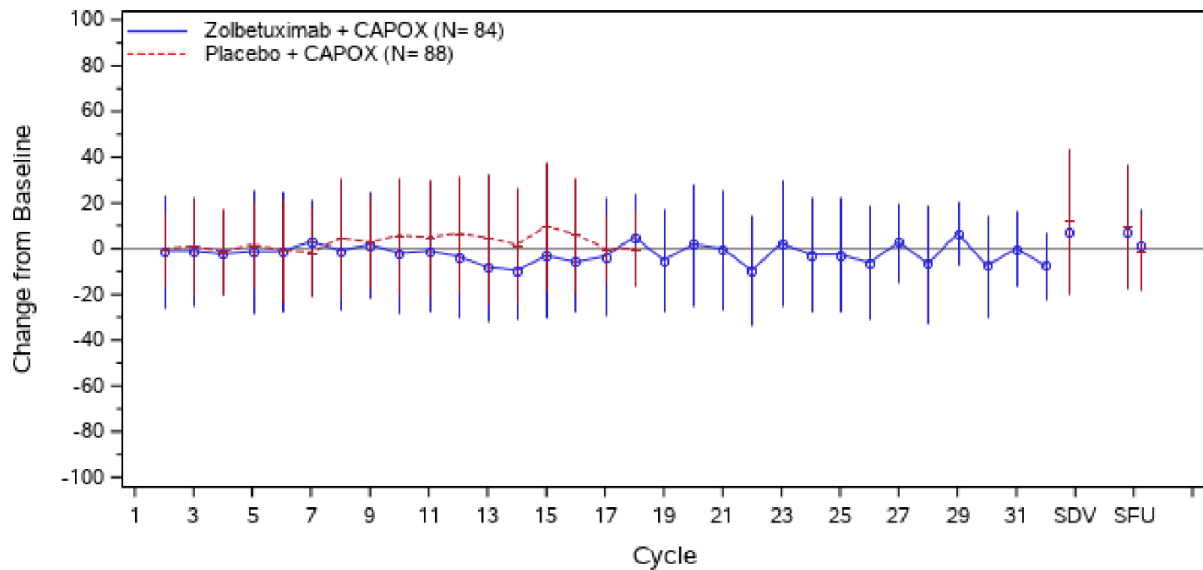


Abbildung 19: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)

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

Quelle: separater Anhang-4G

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

Es wurde keine Metanalyse durchgeführt. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunkts „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25“

Studie	Operationalisierung
GLOW	Die krebspezifische Symptomatik wurde mittels des EORTC QLQ-OG25, einem krankheitsspezifischen Modul des EORTC QLQ-C30 (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 Items), erhoben. Der EORTC QLQ-OG25 ist ein 25 Items umfassendes Instrument zur Bewertung von Magen- und GEJ-Krebsspezifischen Symptomen wie Magenbeschwerden, Ess- und Schluckbeschwerden und Verdauungsstörungen. Das Modul besteht aus sechs Skalen (Dysphagie, Essenseinschränkungen, Reflux, Odynophagie, Schmerzen und Unwohlsein sowie Angstzustände), sowie zehn Einzelitems (Essen vor anderen, trockener Mund, Geschmacksprobleme, Körperbild, Schwierigkeiten beim Schlucken von Speichel, Erstickungsanfälle beim Schlucken, Schwierigkeiten beim Husten, Schwierigkeiten beim Sprechen, Gewichtsverlust und Haarausfall). Jedes Item wird anhand einer 4-Punkte-Skala („überhaupt nicht“, „wenig“, „mäßig“ und „sehr“) bewertet. Zur Auswertung werden gemäß Scoring Manual die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, sodass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden (43). Für die Symptomskalen und -items repräsentieren höhere Werte eine größere und niedrigere Werte eine geringere Ausprägung eines Symptoms. <u>Trennwert</u> Gemäß den Antworten zu häufig gestellten Fragen auf der Webseite des G-BA für den EORTC QLQ-C30 sowie den entsprechenden validierten krankheitsspezifischen Ergänzungsmodulen wird die Responseschwelle (MID ≥ 10 Punkte) als adäquat angesehen (15). <u>Erhebung</u> Die Erhebung des EORTC QLQ-OG25-Fragebogens erfolgte zum <i>Screening</i> (bis zu 45 Tage vor Studienbeginn), danach alle drei Wochen sowie bei der Visite zum Behandlungsabbruch und bei der 30- und 90 Tage Sicherheitsnachbeobachtung. <u>Patientenrelevanz</u> Angaben zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. <u>Auswertung</u> Für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25“ erfolgte die Auswertung anhand einer Ereigniszeitanalyse (Zeit bis zur ersten Verschlechterung) unter Verwendung einer stratifizierten Cox Proportional Hazard Regression und eines stratifizierten Log-Rank Tests auf Basis der mITT-Population. Für Details wird auf Abschnitt 4.2.5.2.3 verwiesen. Zugehörige Kaplan-Meier-Kurven befinden sich im separaten Anhang 4-G. Weiterhin wurde die mittlere Veränderung gegenüber Baseline für jeden Behandlungsarm zu jeder Visite graphisch dargestellt, die zugehörigen tabellarischen Ergebnisse sind im separaten Anhang 4-G dargestellt.

Studie	Operationalisierung
	Als ergänzende Analyse zur Untersuchung der Effekte im gesamten Beobachtungszeitraum von PRO-(Sub)-Skalen wurde ein MMRM herangezogen (siehe dazu auch Abschnitt 4.2.5.2). Das Model umfasst die Faktoren Behandlung, Baseline, Studienvisite und Stratum sowie die Interaktionen Baseline $\times$ Visite und Behandlung $\times$ Visite als Kovariaten. Für jede Behandlungsgruppe wurde eine separate unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Um > 20 Patienten pro Arm einschließen zu können, werden die Daten im vorliegenden Modell bis einschließlich Zyklus 13 analysiert. Für den Vergleich zwischen den Studienarmen wurde, neben der Differenz der LS-Mean-Veränderung (ΔLS-Mean) sowie des zugehörigen 95 %-KI aus der zuvor beschriebenen MMRM-Analyse gegenüber Baseline die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von <i>Hedges' g</i> und zugehörigen 95 %-KI berechnet. Informationen zu Zensierung aufgrund einer Krankheitsprogression befinden sich im nachfolgenden Abschnitt „Rücklaufquoten und Zensierungsgründe“. Alle Zensierungsgründe sind dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen. Dargestellt wird der finale Datenschnitt vom 12.01.2024, welcher die Studienvisiten unter Behandlung sowie Sicherheitsnachbeobachtung, Nachbeobachtungsphase, Langzeit- und Überlebensnachbeobachtung umfasst.
Quelle: (37, 39)	
Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.	

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

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

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GLOW	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial der Studie GLOW wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. GLOW wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

Der Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25“ wurde spezifisch für das Nutzenbewertungsdossier in der mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1) ausgewertet. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung. Die mITT-Population entspricht bezüglich Baselinecharakteristika und weiteren Merkmalen, wie Behandlungs- und Beobachtungsdauern der ITT-Population (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

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

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

Rücklaufquote und Zensierungsgründe

Die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 für die mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1) sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2 dargestellt. Aufgrund der gemäß Studienprotokoll gleichzeitigen Erhebung aller PRO-Endpunkte ist davon auszugehen, dass die Rücklaufquoten der einzelnen PRO-Instrumente keine relevanten Unterschiede aufweisen. Die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-OG25 sind daher dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen.

Aufgrund der im Kontrollarm schnelleren und häufigeren Krankheitsprogression wurden mehr Patienten im Kontrollarm als im Zolbetuximab-Arm zensiert. Eine Zensierung aufgrund Krankheitsprogression erfolgte für einige Symptomskalen des EORTC QLQ-OG25 bis zu zwei Mal häufiger im Kontrollarm (z. B. „Essen vor anderen“: 23,8 % im Zolbetuximab-Arm vs. 48,9 % im Kontrollarm). Die Zensierungsgründe für alle PRO-Symptomskalen befinden sich im separaten Anhang 4-G.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Endpunkt „Symptomatik anhand des des EORTC QLQ-OG25“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse, Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte)

Studie GLOW	Zolbetuximab + CAPOX		Placebo + CAPOX		Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX
Population	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25 – Dysphagie^d					
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	46/84 (54,8)	3,9 [1,6; 8,0]	40/88 (45,5)	6,4 [3,5; 11,7]	1,166 [0,746; 1,823] p = 0,4942
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25 – Essenseinschränkungen^d					
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	38/84 (45,2)	7,6 [3,4; 22,7]	36/88 (40,9)	7,9 [5,0; 27,2]	1,029 [0,636; 1,665] p = 0,9020
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25 – Reflux^d					
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	45/84 (53,6)	3,6 [2,0; 6,5]	40/88 (45,5)	4,8 [3,4; 9,2]	1,161 [0,732; 1,839] p = 0,5024
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25 – Odynophagie^d					
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	31/84 (36,9)	7,4 [4,7; n. b.]	42/88 (47,7)	5,1 [2,6; 9,2]	0,661 [0,404; 1,079] p = 0,0917
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25 – Schmerzen und Unwohlsein^d					
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	39/84 (46,4)	7,3 [4,3; 15,7]	44/88 (50,0)	4,6 [2,6; 6,7]	0,691 [0,437; 1,093] p = 0,1110
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25 – Angstzustände^d					
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	44/84 (52,4)	3,3 [1,5; 5,1]	40/88 (45,5)	3,4 [2,1; 6,3]	1,115 [0,703; 1,767] p = 0,6464
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25 – Essen vor anderen^d					
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	31/84 (36,9)	15,8 [7,6; 17,7]	28/88 (31,8)	9,2 [6,4; n. b.]	0,960 [0,561; 1,641] p = 0,8550
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25 – Trockener Mund^d					
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	39/84 (46,4)	4,9 [2,6; 22,6]	44/88 (50,0)	3,0 [2,1; 6,6]	0,813 [0,517; 1,277] p = 0,3613
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25 – Geschmacksprobleme^d					
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	49/84 (58,3)	3,5 [2,8; 4,5]	50/88 (56,8)	3,0 [1,5; 5,3]	1,009 [0,664; 1,534] p = 0,9487

Studie GLOW	Zolbetuximab + CAPOX		Placebo + CAPOX		Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX
Population	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25 – Körperbild^d					
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	36/84 (42,9)	6,7 [3,3; 16,4]	40/88 (45,5)	5,0 [2,7; 11,7]	0,874 [0,544; 1,402] p = 0,5868
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25 – Schwierigkeiten beim Schlucken von Speichel^d					
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	36/84 (42,9)	11,3 [4,9; 19,8]	23/88 (26,1)	18,9 [14,8; n. b.]	1,691 [0,978; 2,923] p = 0,0564
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25 – Erstickungsanfälle beim Schlucken^d					
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	26/84 (31,0)	15,5 [6,9; n. b.]	23/88 (26,1)	n. b. [9,17; n. b.]	1,052 [0,588; 1,881] p = 0,8551
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25 – Schwierigkeiten beim Husten^d					
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	38/84 (45,2)	9,5 [5,1; 13,5]	29/88 (33,0)	14,1 [10,0; 19,7]	1,458 [0,877; 2,423] p = 0,1449
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25 – Schwierigkeiten beim Sprechen^d					
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	30/84 (35,7)	12,4 [7,4; n. b.]	26/88 (29,5)	14,8 [6,4; n. b.]	1,147 [0,670; 1,965] p = 0,6165
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25 – Gewichtsverlust^d					
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	38/84 (45,2)	6,9 [3,2; 17,0]	36/88 (40,9)	6,3 [2,2; n. b.]	0,901 [0,562; 1,442] p = 0,6778
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25 – Haarausfall^d					
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	10/84 (11,9)	23,0 [4,6; n. b.]	8/88 (9,1)	6,7 [1,5; n. b.]	0,408 [0,132; 1,257] p = 0,1083
Quelle: separater Anhang 4-G GLOW: Finaler Datenschnitt: 12.01.2024 a: Mediane basierend auf der Brookmeyer-Crowley Methode b: GLOW: HR und 95 %-KI basierend auf stratifiziertem (Region [Asien vs. nicht-Asien], Anzahl der Organe mit Metastasen [0-2 vs. ≥ 3] und vorherige Gastrektomie [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell. c: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test. d: Zunahme des Scores um mindestens die MID ist gleichbedeutend mit einer Verschlechterung der Symptomatik. Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.					

In der mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1) der Studie GLOW (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) zeigte sich in Bezug auf den Fragebogen EORTC QLQ-OG25 für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-38).

Die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven werden im separaten Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse)

Studie GLOW	Zolbetuximab + CAPOX		Placebo + CAPOX		Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX	
Population	N	Veränderung zu Baseline LS-Mean [95 %-KI]	N	Veränderung zu Baseline LS-Mean [95 %-KI]	Δ LS-Mean [95 %-KI] ^c p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25 – Dysphagie						
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	69	-1,58 [-4,42; 1,26]	71	-4,27 [-7,07; -1,47]	2,69 [-0,71; 6,10] p = 0,1197	0,23 [-0,11; 0,56]
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25 – Essenseinschränkungen						
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	69	-2,27 [-6,66; 2,12]	71	-6,62 [-10,97; -2,28]	4,35 [-0,97; 9,68] p = 0,1081	0,23 [-0,10; 0,57]
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25 – Reflux						
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	69	-2,13 [-6,02; 1,76]	71	-5,54 [-9,40; -1,67]	3,41 [-1,32; 8,14] p = 0,1555	0,21 [-0,13; 0,54]
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25 – Odynophagie						
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	69	-7,15 [-10,30; -4,00]	71	-6,17 [-9,29; -3,04]	-0,98 [-4,76; 2,79] p = 0,6068	-0,07 [-0,41; 0,26]
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25 – Schmerzen und Unwohlsein						
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	69	-7,03 [-11,31; -2,76]	71	-6,55 [-10,78; -2,31]	-0,49 [-5,75; 4,77] p = 0,8545	-0,03 [-0,36; 0,31]
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25 – Angstzustände						
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	69	-6,73 [-12,26; -1,20]	71	-2,95 [-8,38; 2,49]	-3,78 [-10,51; 2,95] p = 0,2677	-0,16 [-0,50; 0,17]
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25 – Essen vor anderen						
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	69	-1,97 [-5,31; 1,37]	71	-3,28 [-6,60; 0,04]	1,31 [-2,84; 5,46] p = 0,5313	0,09 [-0,24; 0,43]

Studie GLOW	Zolbetuximab + CAPOX		Placebo + CAPOX		Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX	
Population	N	Veränderung zu Baseline LS-Mean [95 %-KI]	N	Veränderung zu Baseline LS-Mean [95 %-KI]	ΔLS-Mean [95 %-KI] ^c p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25 – Trockener Mund						
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	69	0,74 [-4,20; 5,68]	71	-0,23 [-5,08; 4,62]	0,97 [-5,18; 7,12] p = 0,7554	0,05 [-0,29; 0,38]
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25 – Geschmacksprobleme						
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	69	13,22 [7,91; 18,53]	71	5,73 [0,49; 10,97]	7,49 [1,06; 13,92] p = 0,0228	0,33 [0,00; 0,67]
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25 – Körperbild						
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	69	1,38 [-4,20; 6,96]	71	-0,75 [-6,28; 4,77]	2,13 [-4,89; 9,15] p = 0,5488	0,09 [-0,24; 0,42]
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25 – Schwierigkeiten beim Schlucken von Speichel						
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	69	-0,17 [-2,92; 2,58]	71	-2,79 [-5,53; -0,05]	2,62 [-0,86; 6,10] p = 0,1392	0,22 [-0,11; 0,56]
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25 – Erstickungsanfälle beim Schlucken						
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	69	0,29 [-2,66; 3,23]	71	-0,95 [-3,86; 1,96]	1,24 [-2,41; 4,88] p = 0,5029	0,10 [-0,23; 0,43]
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25 – Schwierigkeiten beim Husten						
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	69	0,74 [-2,92; 4,40]	71	-4,04 [-7,67; -0,40]	4,78 [0,29; 9,27] p = 0,0373	0,31 [-0,03; 0,64]
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25 – Schwierigkeiten beim Sprechen						
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	69	1,61 [-1,26; 4,47]	71	0,15 [-2,72; 3,02]	1,46 [-2,32; 5,23] p = 0,4425	0,12 [-0,21; 0,45]
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25 – Gewichtsverlust						
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	69	-1,53 [-6,89; 3,82]	71	-1,68 [-6,99; 3,63]	0,15 [-6,37; 6,67] p = 0,9641	0,01 [-0,33; 0,34]
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25 – Haarausfall						
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	22	-0,30 [-7,59; 6,99]	14	4,89 [-3,73; 13,51]	-5,19 [-15,13; 4,75] p = 0,2929	-0,31 [-0,99; 0,37]
Quelle: separater Anhang 4-G GLOW: Finaler Datenschnitt: 12.01.2024						

Studie GLOW	Zolbetuximab + CAPOX		Placebo + CAPOX		Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX	
Population	N	Veränderung zu Baseline LS-Mean [95 %-KI]	N	Veränderung zu Baseline LS-Mean [95 %-KI]	Δ LS-Mean [95 %-KI] ^c p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
Die LS Means sowie die Differenzen der LS Means zwischen dem Zolbetuximab- und dem Kontrollarm wurden mit Hilfe eines MMRMs mit Behandlung, Visite, Baseline-Wert und Stratifizierungsfaktoren als Faktoren sowie Interaktionen zwischen Baseline-Wert und Visite sowie Visite und Behandlung bestimmt. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianz-Matrix angenommen.						
Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.						

In der mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1) der Studie GLOW zeigte sich im Rahmen der Auswertung auf Basis eines MMRM zum finalen Datenschnitt (12.01.2024) über alle Dimensionen hinweg kein klinisch relevanter Unterschied bezüglich der Symptomatik zwischen Zolbetuximab und einer Kombinationschemotherapie mit CAPOX. Für die zwei Dimensionen Geschmacksprobleme sowie Schwierigkeiten beim Husten ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Zolbetuximab-Arm und dem Kontrollarm. Für beide Dimensionen zeigte sich jeweils eine höhere Symptomatik unter Zolbetuximab. Der Unterschied war jedoch nicht klinisch relevant (Geschmacksprobleme: *Hedges' g* 0,33 (95 %-KI [0,00; 0,67]; Schwierigkeiten beim Husten: *Hedges' g* 0,31 (95 %-KI [-0,03; 0,64])). Es zeigte sich in beiden Fällen, dass die zu Beginn unter der Zugabe von Zolbetuximab stärker auftretende Symptomatik im weiteren Verlauf deutlich abnahm und sich stabilisierte (siehe Abbildung 28 und Abbildung 32).

Weitere Ergebnisse zur Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25 sind in Tabelle 4-39 dargestellt.

Abbildung 20 bis Abbildung 35 zeigen die graphischen Darstellungen des Verlaufs der Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25 zum finalen Datenschnitt für die mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1).

Insgesamt lässt sich über alle Symptomskalen hinweg kein klinisch relevanter Unterschied im Verlauf der Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25 zwischen dem Zolbetuximab-Arm und dem Kontrollarm feststellen.

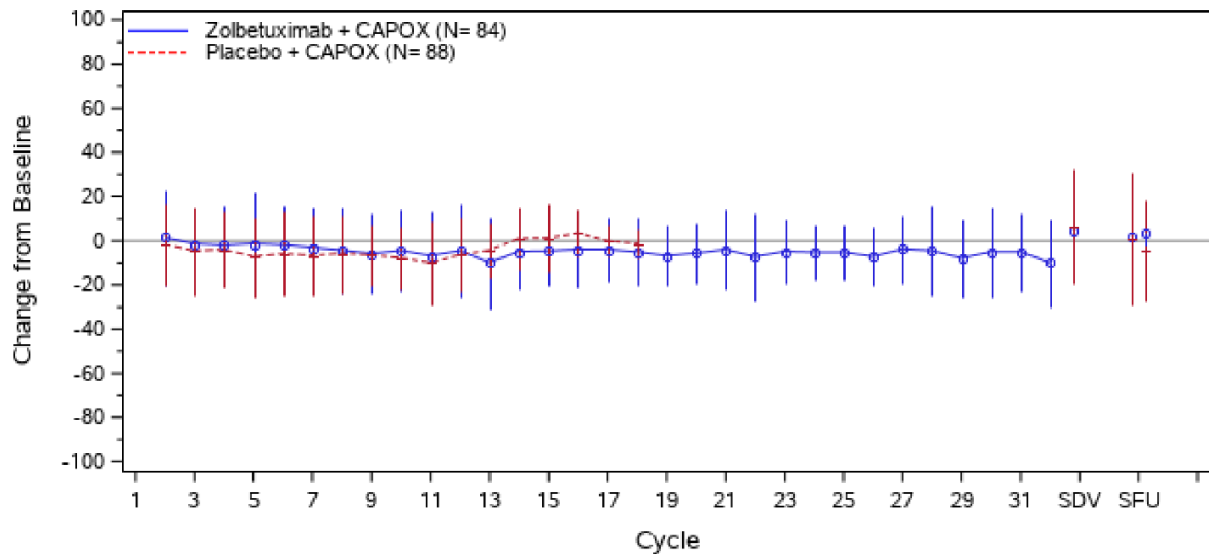


Abbildung 20: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-OG25 – Dysphagie“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)

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

Quelle: separater Anhang 4-G

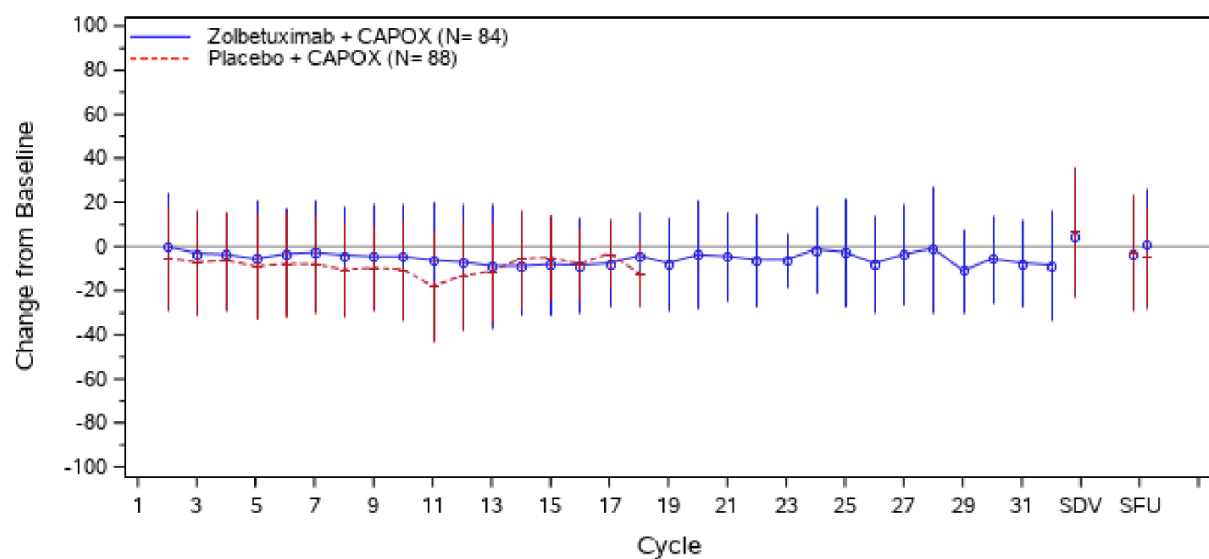


Abbildung 21: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-OG25 – Essenseinschränkungen“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)

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

Quelle: separater Anhang 4-G

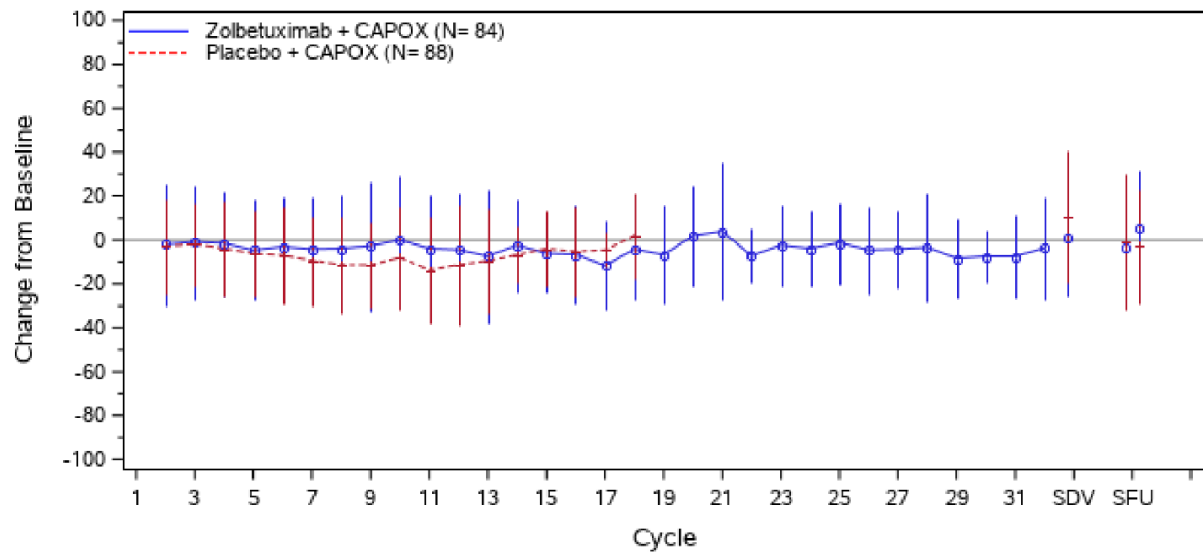


Abbildung 22: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-OG25 – Reflux“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)

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

Quelle: separater Anhang 4-G

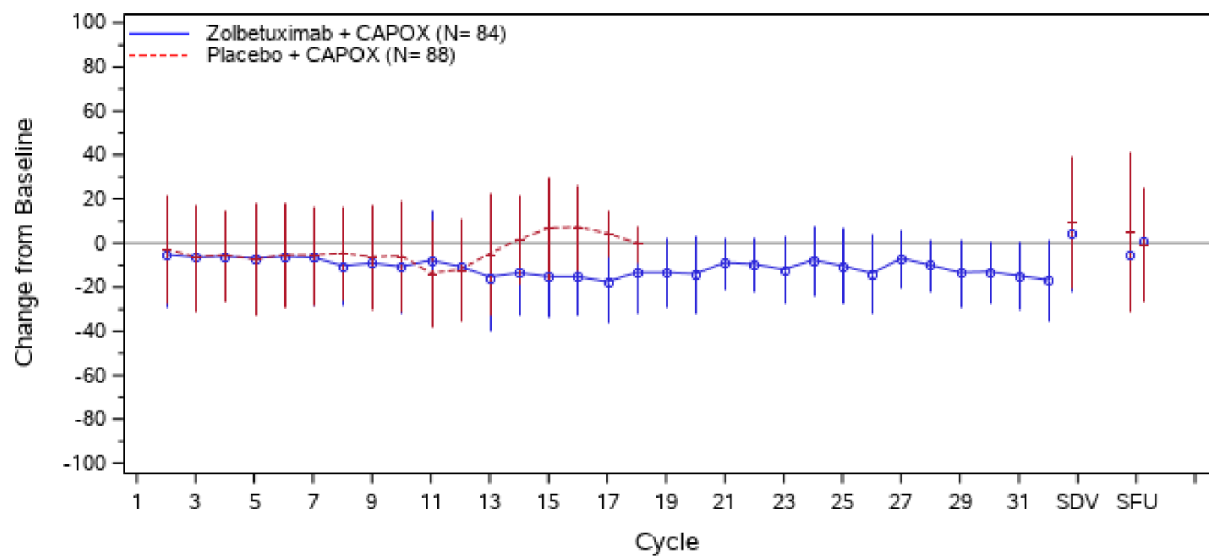


Abbildung 23: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-OG25 – Odynophagie“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)

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

Quelle: separater Anhang 4-G

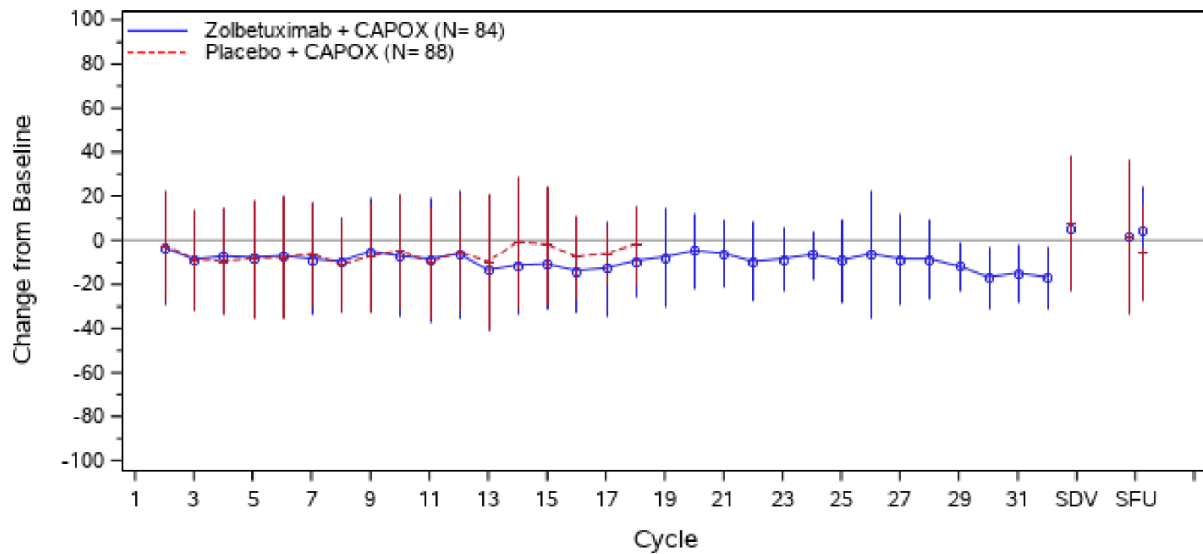


Abbildung 24: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-OG25 – Schmerzen und Unwohlsein“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)

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

Quelle: separater Anhang 4-G

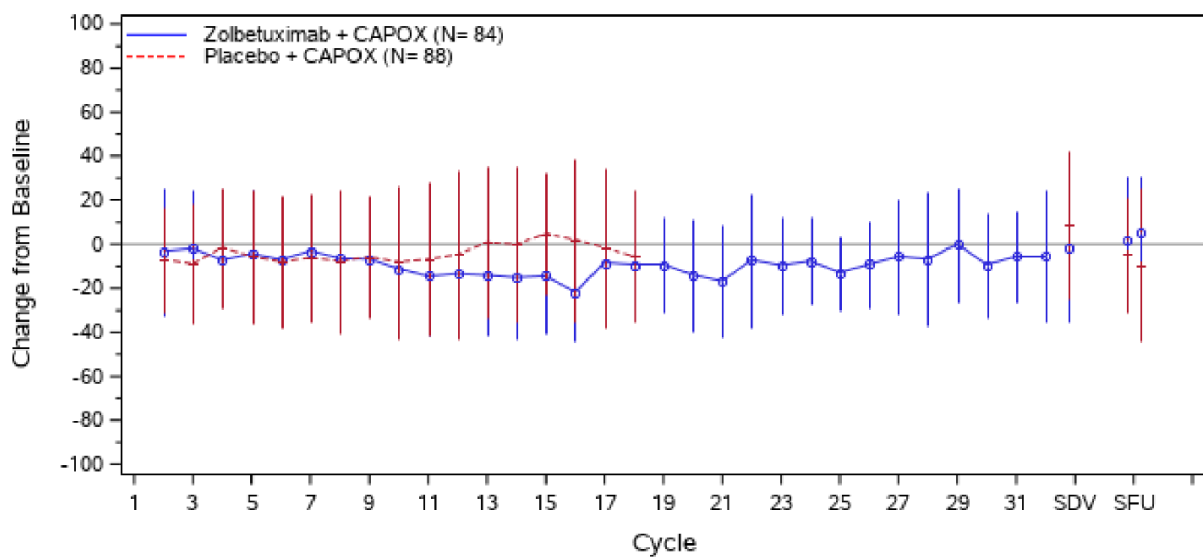


Abbildung 25: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-OG25 – Angstzustände“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)

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

Quelle: separater Anhang 4-G

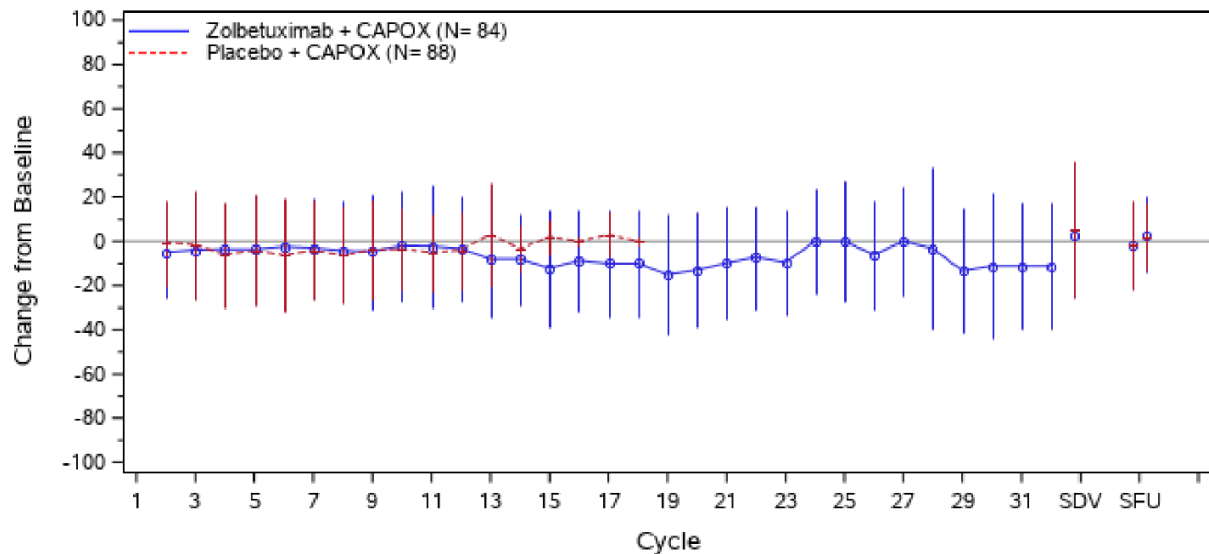


Abbildung 26: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-OG25 – Essen vor anderen“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)

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

Quelle: separater Anhang 4-G

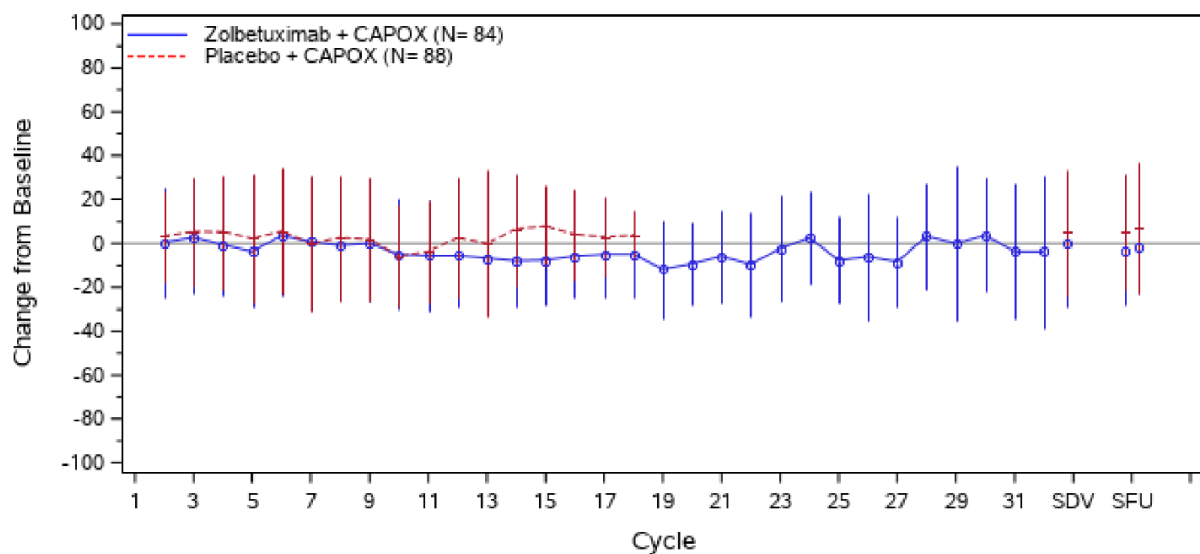


Abbildung 27: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-OG25 – Trockener Mund“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)

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

Quelle: separater Anhang 4-G

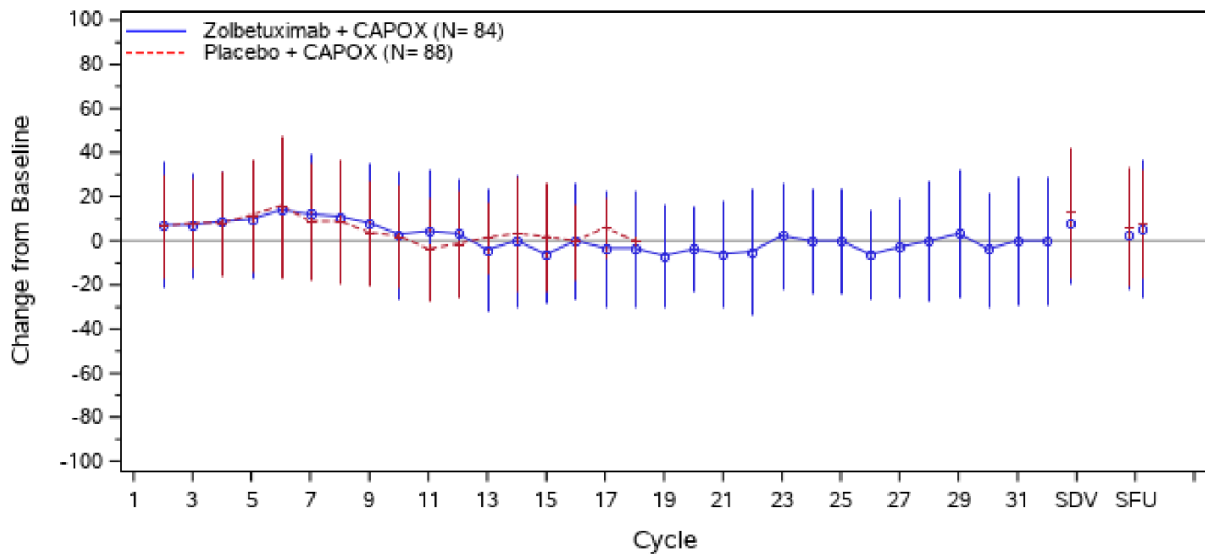


Abbildung 28: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-OG25 – Geschmacksprobleme“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)

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

Quelle: separater Anhang 4-G

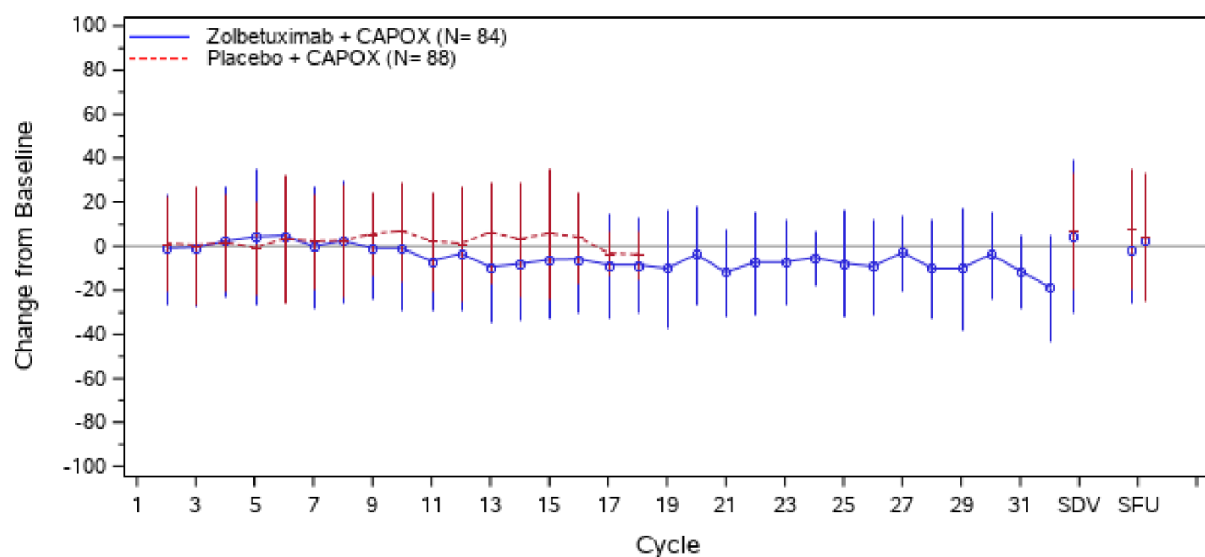


Abbildung 29: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-OG25 – Körperbild“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)

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

Quelle: separater Anhang 4-G

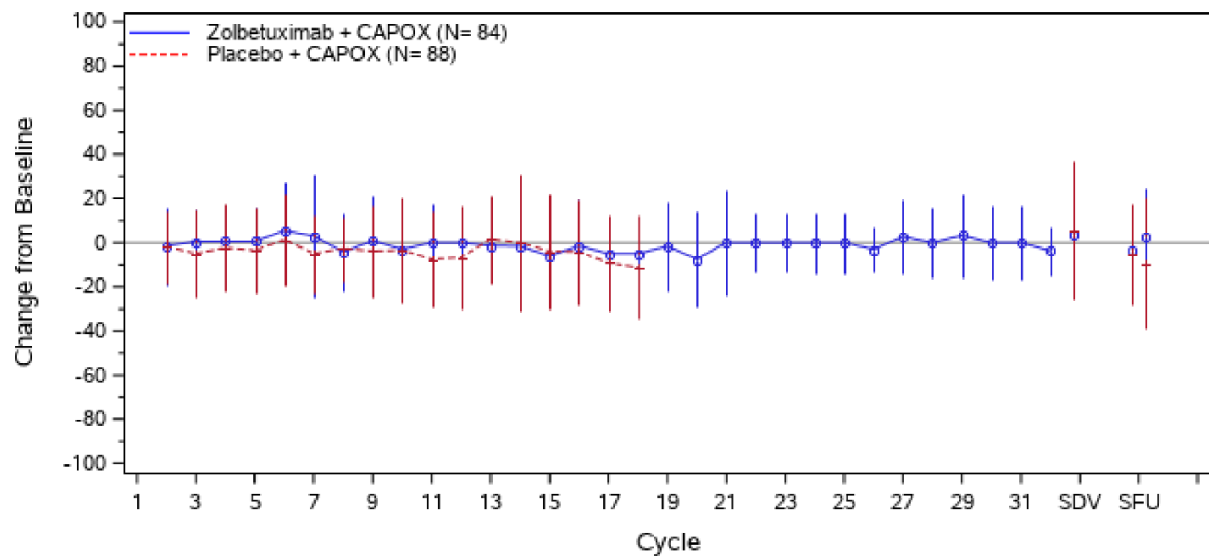


Abbildung 30: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-OG25 – Schwierigkeiten beim Schlucken von Speichel“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)

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

Quelle: separater Anhang 4-G

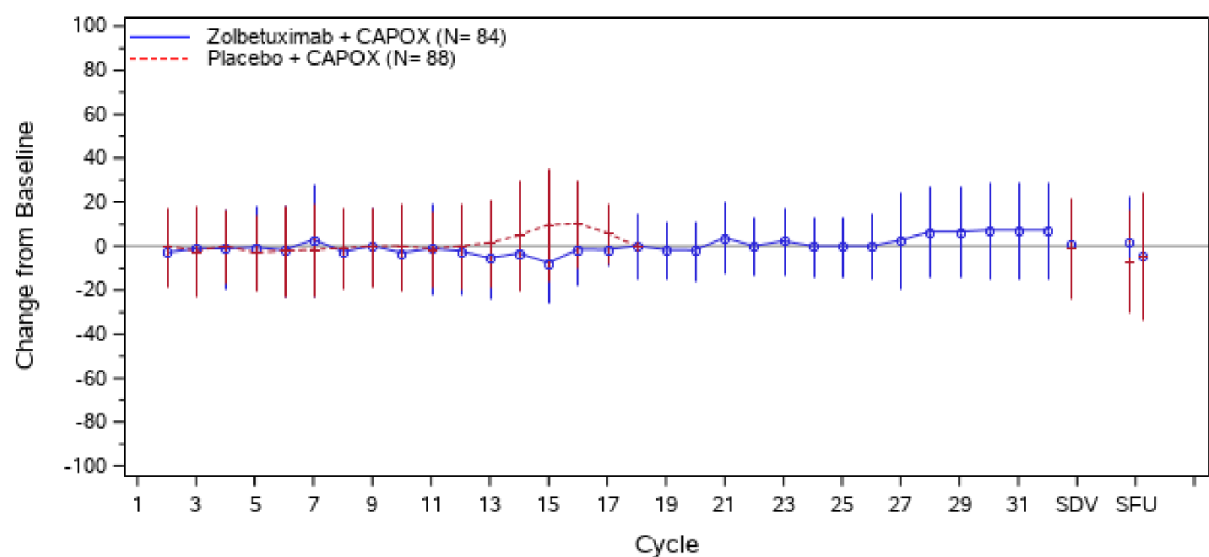


Abbildung 31: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-OG25 – Erstickungsanfälle beim Schlucken“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)

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

Quelle: separater Anhang 4-G

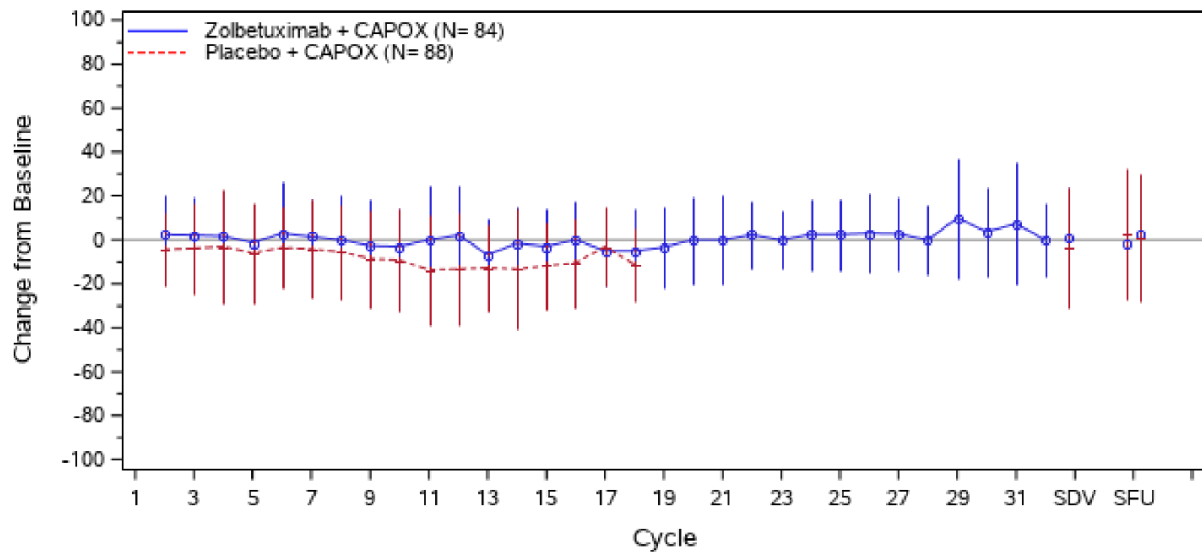


Abbildung 32: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-OG25 – Schwierigkeiten beim Husten“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)

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

Quelle: separater Anhang 4-G

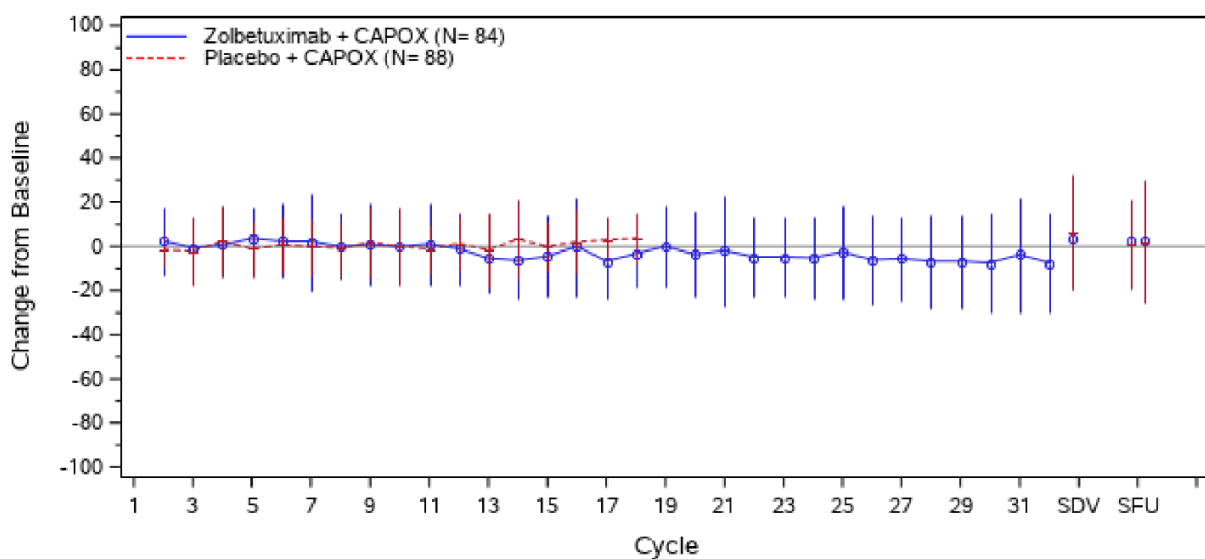


Abbildung 33: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-OG25 – Schwierigkeiten beim Sprechen“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)

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

Quelle: separater Anhang 4-G

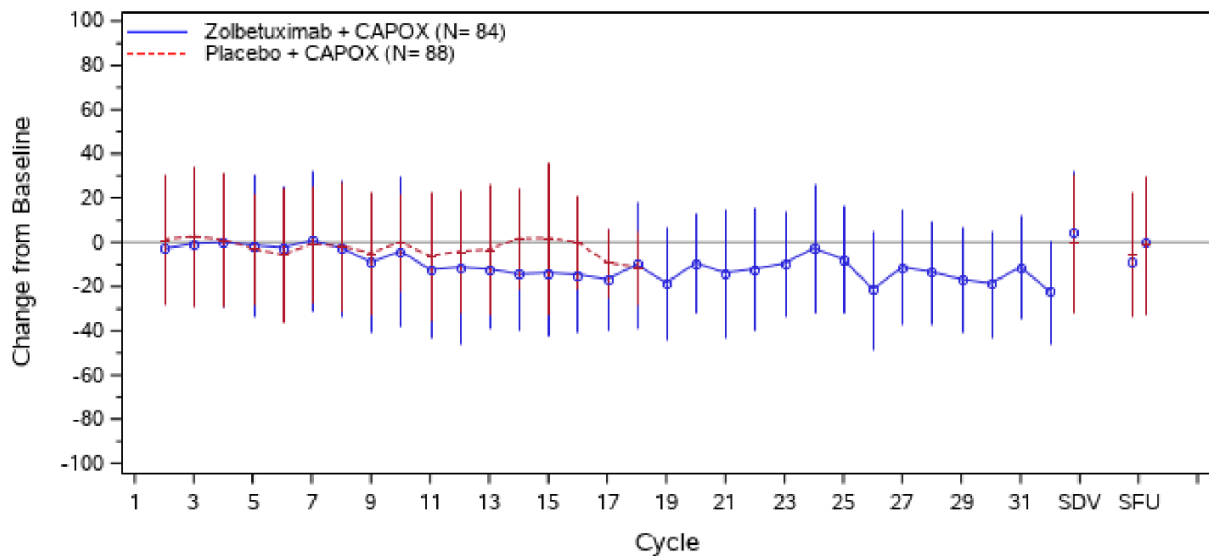


Abbildung 34: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-OG25 – Gewichtsverlust“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)

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

Quelle: separater Anhang 4-G

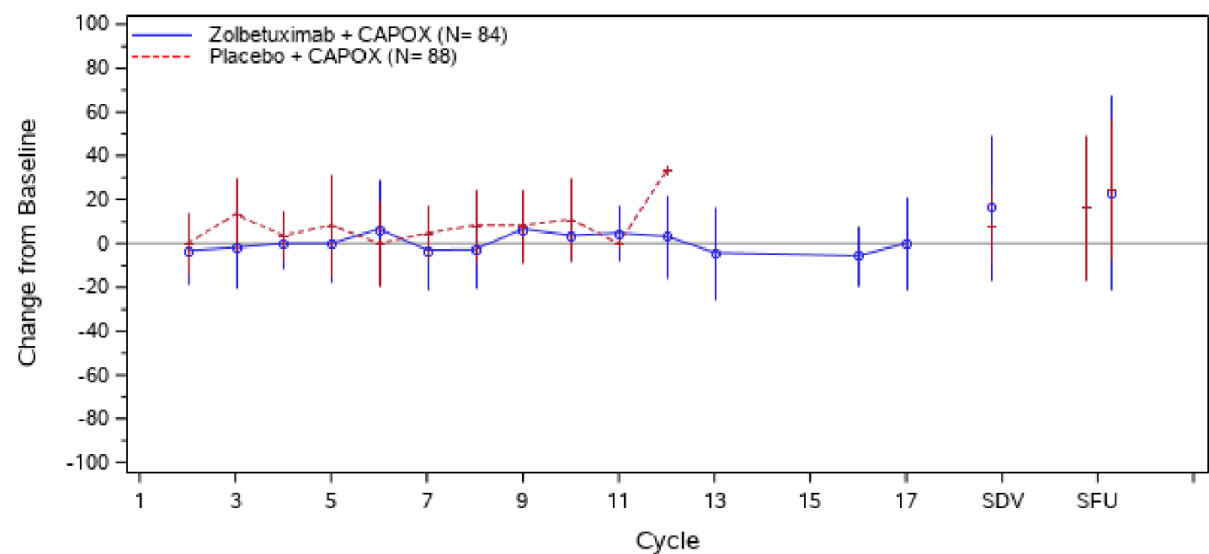


Abbildung 35: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-OG25 – Haarausfall“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)

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

Quelle: separater Anhang 4-G

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

Es wurde keine Metanalyse durchgeführt. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunkts „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-STO22“

Studie	Operationalisierung
GLOW	Die krankheitsspezifische Symptomatik wurde primär mittels des EORTC QLQ-OG25, einem krankheitsspezifischen Modul des EORTC QLQ-C30 (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 Items), erhoben. Um sicherzustellen, dass relevante Symptome angemessen abgedeckt wurden, wurden im Anschluss an den EORTC QLQ-OG25 zusätzlich zwei Items des EORTC QLQ-Stomach 22 (STO22) abgefragt. Der EORTC QLQ-STO22 ist ein Magenkarzinom-spezifisches Zusatzmodul zum EORTC QLQ-C30 und umfasst 22 Items. Es besteht insgesamt aus fünf Symptomskalen (Dysphagie, Schmerzen, Reflux, Ernährungsbeschränkungen und Angst) und vier Einzelsymptomen (trockener Mund, Körperbild, Haarausfall, Geschmacksverlust). Die beiden zusätzlich abgefragten Items in der Studie GLOW beziehen sich auf das Aufstoßen und zu Galle oder Säure im Mund (<i>Belching</i> Subskala). Zur Auswertung werden gemäß Scoring Manual die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, sodass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden (43). Für die Symptomskalen und -items repräsentieren höhere Werte eine größere und niedrigere Werte eine geringere Ausprägung eines Symptoms. <u>Trennwert</u> Gemäß den Antworten zu häufig gestellten Fragen auf der Webseite des G-BA für den EORTC QLQ-C30 sowie den entsprechenden validierten krankheitsspezifischen Ergänzungsmodulen wird die Responseschwelle (MID ≥ 10 Punkte) als adäquat angesehen (15). <u>Erhebung</u> Die Erhebung des EORTC QLQ-STO22 (<i>Belching</i> Subskala) erfolgte zum Screening (bis zu 45 Tage vor Studienbeginn), danach alle drei Wochen sowie bei der Visite zum Behandlungsabbruch und bei der 30- und 90 Tage Sicherheitsnachbeobachtung. <u>Patientenrelevanz</u> Angaben zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. <u>Auswertung</u> Für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-STO22 (<i>Belching</i> Subskala)“ erfolgte die Auswertung anhand einer Ereigniszeitanalyse (Zeit bis zur ersten Verschlechterung) unter Verwendung einer stratifizierten Cox Proportional Hazard Regression und eines stratifizierten Log-Rank Tests auf Basis der mITT-Population. Für Details wird auf Abschnitt 4.2.5.2.3 verwiesen. Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve befindet sich im separaten Anhang 4-G. Weiterhin wurde die mittlere Veränderung gegenüber Baseline für jeden Behandlungsarm zu jeder Visite graphisch dargestellt, die zugehörigen tabellarischen Ergebnisse sind im separaten Anhang 4-G dargestellt.

Studie	Operationalisierung
	Als ergänzende Analyse zur Untersuchung der Effekte im gesamten Beobachtungszeitraum von PRO-(Sub)-Skalen wurde ein MMRM herangezogen (siehe dazu auch Abschnitt 4.2.5.2). Das Model umfasst die Faktoren Behandlung, Baseline, Studienvisite und Stratum sowie die Interaktionen Baseline $\times$ Visite und Behandlung $\times$ Visite als Kovariaten. Für jede Behandlungsgruppe wurde eine separate unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Um > 20 Patienten pro Arm einschließen zu können, werden die Daten im vorliegenden Modell bis einschließlich Zyklus 13 analysiert. Für den Vergleich zwischen den Studienarmen wurde, neben der Differenz der LS-Mean-Veränderung (ΔLS-Mean) sowie des zugehörigen 95 %-KI aus der zuvor beschriebenen MMRM-Analyse gegenüber Baseline die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von <i>Hedges' g</i> und zugehörigen 95 %-KI berechnet. Informationen zu Zensierung aufgrund einer Krankheitsprogression befinden sich im nachfolgenden Abschnitt „Rücklaufquoten und Zensierungsgründe“. Alle Zensierungsgründe sind dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen. Berücksichtigt wurde der finale Datenschnitt vom 12.01.2024, welcher die Studienvisiten unter Behandlung sowie Sicherheitsnachbeobachtung, Nachbeobachtungsphase, Langzeit- und Überlebensnachbeobachtung umfasst.
Quelle:(37, 39)	
Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.	

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

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

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-STO22“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GLOW	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial der Studie GLOW wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie GLOW wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

Der Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-STO22“ wurde spezifisch für das Nutzenbewertungsdossier in der mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1) ausgewertet. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung. Die mITT-Population entspricht bezüglich Baselinecharakteristika und weiteren Merkmalen, wie Behandlungs- und Beobachtungsdauern der ITT-Population (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

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

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

Rücklaufquote und Zensierungsgründe

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

Die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 für die mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1) sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2 dargestellt. Aufgrund der gemäß Studienprotokoll gleichzeitigen Erhebung aller PRO-Endpunkte ist davon auszugehen, dass die Rücklaufquoten der einzelnen PRO-Instrumente keine relevanten Unterschiede aufweisen. Die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-STO22 sind daher dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen.

Aufgrund der im Kontrollarm schnelleren und häufigeren Krankheitsprogression wurden mehr Patienten im Kontrollarm als im Zolbetuximab-Arm zensiert. Eine Zensierung aufgrund Krankheitsprogression erfolgte für die *Belching*-Subskala des EORTC QLQ-STO22 häufiger im Kontrollarm (25,0 % im Zolbetuximab-Arm vs. 36,4 % im Kontrollarm). Die Zensierungsgründe befinden sich im separaten Anhang 4-G.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-STO22 – Belching Subskala“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Time-to-Event-Analyse, Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte)

Studie GLOW	Zolbetuximab + CAPOX		Placebo + CAPOX		Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX
Population	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Belching Subskala^d					
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	38/84 (45,2)	5,5 [2,8; 18,2]	38/88 (43,2)	7,5 [2,9; 23,7]	1,063 [0,659; 1,712] p = 0,7892
Quelle: separater Anhang 4-G GLOW: Finaler Datenschnitt: 12.01.2024 a: Mediane basierend auf der Brookmeyer-Crowley Methode b: GLOW: HR und 95 %-KI basierend auf stratifiziertem (Region [Asien vs. nicht-Asien], Anzahl der Organe mit Metastasen [0-2 vs. ≥ 3] und vorherige Gastrektomie [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell. c: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test. d: Zunahme des Scores um mindestens die MID ist gleichbedeutend mit einer Verschlechterung der Symptomatik. Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.					

In der mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1) der Studie GLOW (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) zeigte sich in Bezug auf das Magenkarzinom-spezifische Zusatzmodul STO22 des EORTC-QLQ-C30 für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte der „Belching Subskala“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-42).

Die zugehörige Kaplan-Meier Kurve wird im separaten Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-STO22 – *Belching* Subskala“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse)

Studie GLOW	Zolbetuximab + CAPOX		Placebo + CAPOX		Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX	
Population: mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	N	Veränderung zu Baseline LS-Mean [95 %-KI]	N	Veränderung zu Baseline LS-Mean [95 %-KI]	ΔLS-Mean [95 %-KI] ^c p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
<i>Belching</i> Subskala	69	-1,09 [-4,32; 2,14]	71	-4,80 [-8,00; -1,59]	3,71 [-0,35; 7,76] p = 0,0730	0,27 [-0,06; 0,61]
Quelle: separater Anhang 4-G GLOW: Finaler Datenschnitt: 12.01.2024 Die LS Means sowie die Differenzen der LS Means zwischen dem Zolbetuximab- und dem Kontrollarm wurden mit Hilfe eines MMRMs mit Behandlung, Visite, Baseline-Wert und Stratifizierungsfaktoren als Faktoren sowie Interaktionen zwischen Baseline-Wert und Visite sowie Visite und Behandlung bestimmt. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianz-Matrix angenommen. Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.						

In der mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1) der Studie GLOW zeigte sich im Rahmen der Auswertung auf Basis eines MMRM zum finalen Datenschnitt (12.01.2024) kein statistisch signifikanter oder klinisch relevanter Unterschied zwischen dem Zolbetuximab-Arm und dem Kontrollarm für die *Belching*-Subskala des EORTC QLQ-STO22 (siehe Tabelle 4-43).

Abbildung 36 zeigt die graphische Darstellung des Verlaufs für die „*Belching* Subskala“ des EORTC QLQ-STO22 zum finalen Datenschnitt in der mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1).

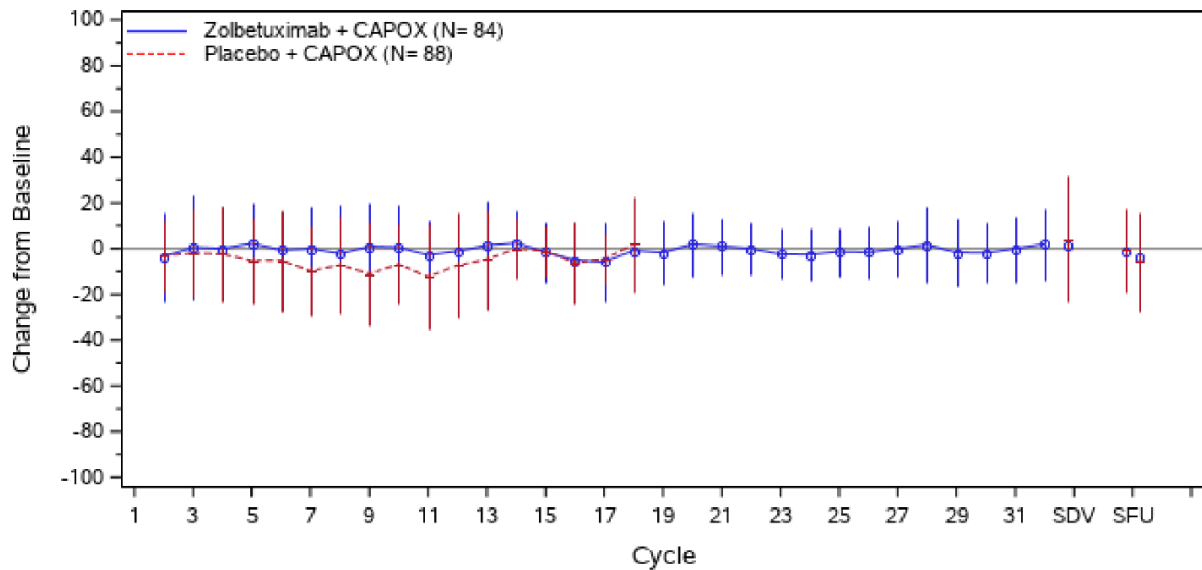


Abbildung 36: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-STO22 – Belching Subskala“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)

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

Quelle: separater Anhang 4-G

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

Es wurde keine Metanalyse durchgeführt. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.2.5 Endpunkt „Schmerzintensität anhand der NRS“ – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunkts „Schmerzintensität anhand der NRS“

Studie	Operationalisierung
GLOW	Die Schmerzintensität wurde mittels einer numerischen Bewertungsskala (NRS) erhoben. Die Schmerz-NRS ist eine 11-stufige numerische Ratingskala zur Selbstbeurteilung der Intensität der auftretenden Schmerzen (0 = „kein Schmerz“ bis 10 = „schlimmster vorstellbarer Schmerz“). Die Patienten wurden gebeten, die Zahl von 0 bis 10 einzukreisen, die ihre schlimmsten Schmerzen in den letzten 24 Stunden am besten beschreibt. <u>Trennwert</u> Für die Auswertungen der Veränderung der Schmerzintensität wurde die Responderschwelle $\geq 15\%$ der Skalenspannweite, entsprechend einer MID von zwei Punkten, gemäß Modulvorlage für die Beurteilung der Zeit bis zur ersten Verschlechterung herangezogen. <u>Erhebung</u> Die Bewertung der NRS erfolgte zum Screening (bis zu 45 Tage vor Studienbeginn), danach alle drei Wochen sowie bei der Visite zum Behandlungsabbruch und bei der 30- und 90 Tage Sicherheitsnachbeobachtung. <u>Patientenrelevanz</u> Angaben zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. <u>Auswertung</u> Für den Endpunkt „Schmerzintensität anhand der NRS“ erfolgte die Auswertung anhand einer Ereigniszeitanalyse (Zeit bis zur ersten Verschlechterung) unter Verwendung einer stratifizierten Cox Proportional Hazard Regression und eines stratifizierten Log-Rank Tests auf Basis der mITT-Population. Für Details wird auf Abschnitt 4.2.5.2.3 verwiesen. Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve befindet sich im separaten Anhang 4-G. Weiterhin wurde die mittlere Veränderung gegenüber Baseline für jeden Behandlungsarm zu jeder Visite graphisch dargestellt, die zugehörigen tabellarischen Ergebnisse befinden sich im separaten Anhang 4-G. Als ergänzende Analyse zur Untersuchung der Effekte im gesamten Beobachtungszeitraum von PRO-(Sub)-Skalen wurde ein MMRM herangezogen (siehe dazu auch Abschnitt 4.2.5.2). Das Modell umfasst die Faktoren Behandlung, Baseline, Studienvisite und Stratum sowie die Interaktionen Baseline $\times$ Visite und Behandlung $\times$ Visite als Kovariaten. Für jede Behandlungsgruppe wurde eine separate unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Um > 20 Patienten pro Arm einschließen zu können, werden die Daten im vorliegenden Modell bis einschließlich Zyklus 13 analysiert. Für den Vergleich zwischen den Studienarmen wurde, neben der Differenz der LS-Mean-Veränderung (ΔLS-Mean) sowie des zugehörigen 95 %-KI aus der zuvor beschriebenen MMRM-Analyse gegenüber Baseline die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von <i>Hedges' g</i> und zugehörigen 95 %-KI berechnet. Informationen zu Zensierung aufgrund einer Krankheitsprogression befinden sich im nachfolgenden Abschnitt „Rücklaufquoten und Zensierungsgründe“. Alle Zensierungsgründe sind dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen.

Studie	Operationalisierung
	Berücksichtigt wurde der finale Datenschnitt vom 12.01.2024, welcher die Studienvisiten unter Behandlung sowie Sicherheitsnachbeobachtung, Nachbeobachtungsphase, Langzeit- und Überlebensnachbeobachtung umfasst.
Quelle:(37, 39)	
Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.	

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

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

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schmerzintensität anhand der NRS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GLOW	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial der Studie GLOW wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. GLOW wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

Der Endpunkt „Schmerzintensität anhand der NRS“ wurde spezifisch für das Nutzenbewertungsdossier in der mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1) ausgewertet. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung. Die mITT-Population entspricht bezüglich Baselinecharakteristika und weiteren Merkmalen, wie Behandlungs- und Beobachtungsdauern der ITT-Population (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

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

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

Rücklaufquote und Zensierungsgründe

In der mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1) der Studie GLOW füllten zu Studienbeginn 94,0 % der Patienten unter Zolbetuximab + CAPOX und 90,8 % unter Placebo + CAPOX den Fragebogen aus (siehe Tabelle 4-46). Im Zyklus 24 hat die Rücklaufquote im Kontrollarm einmalig 70 % unterschritten. Im Behandlungsarm fiel die Rücklaufquote erst zur Visite zum Behandlungsende auf unter 70 %. Alle Rücklaufquoten der NRS können dem separaten Anhang 4-G entnommen werden.

Aufgrund der im Kontrollarm schnelleren und häufigeren Krankheitsprogression wurden mehr Patienten im Kontrollarm als im Zolbetuximab-Arm zensiert. Eine Zensierung aufgrund Krankheitsprogression erfolgte für die NRS fast drei Mal häufiger im Kontrollarm (14,3 % im Zolbetuximab-Arm vs. 38,6 % im Kontrollarm). Die Zensierungsgründe befinden sich im separaten Anhang 4-G.

Tabelle 4-46: Rücklaufquoten zum Endpunkt „Schmerzintensität anhand der NRS“ – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)

Visite	Zolbetuximab + CAPOX (N = 84)	Placebo + CAPOX (N = 88)
	n/N ^a (%)	n/N ^a (%)
Studienbeginn	78/ 83 (94,0)	79/ 87 (90,8)
Zyklus 2 Tag 1	68/ 72 (94,4)	72/ 78 (92,3)
Zyklus 3 Tag 1	58/ 65 (89,2)	63/ 70 (90,0)
Zyklus 4 Tag 1	55/ 62 (88,7)	55/ 64 (85,9)
Zyklus 5 Tag 1	53/ 59 (89,8)	57/ 61 (93,4)
Zyklus 6 Tag 1	53/ 56 (94,6)	48/ 56 (85,7)
Zyklus 7 Tag 1	39/ 46 (84,8)	40/ 48 (83,3)
Zyklus 8 Tag 1	37/ 41 (90,2)	36/ 41 (87,8)
Zyklus 9 Tag 1	37/ 38 (97,4)	34/ 38 (89,5)
Zyklus 10 Tag 1	33/ 34 (97,1)	28/ 32 (87,5)
Zyklus 11 Tag 1	31/ 34 (91,2)	27/ 29 (93,1)
Zyklus 12 Tag 1	31/ 32 (96,9)	25/ 28 (89,3)
Zyklus 13 Tag 1	26/ 29 (89,7)	22/ 25 (88,0)
Zyklus 14 Tag 1	22/ 26 (84,6)	20/ 22 (90,9)
Zyklus 15 Tag 1	21/ 23 (91,3)	17/ 20 (85,0)
Zyklus 16 Tag 1	23/ 23 (100,0)	16/ 17 (94,1)
Zyklus 17 Tag 1	21/ 22 (95,5)	13/ 13 (100,0)
Zyklus 18 Tag 1	21/ 21 (100,0)	10/ 11 (90,9)
Zyklus 19 Tag 1	21/ 21 (100,0)	9/ 10 (90,0)
Zyklus 20 Tag 1	19/ 20 (95,0)	9/ 10 (90,0)
Ab Zyklus 21 befinden sich im Zolbetuximab-Arm sowie im Kontrollarm jeweils < 20 Patienten mit erwarteter Erhebung. Die vollständigen Rücklaufquoten inklusive Zyklus 21 bis Zyklus 60 befinden sich im separaten Anhang 4-G		
Visite zu Behandlungsende	51/ 73 (69,9)	54/ 75 (72,0)
30-Tage Sicherheitsnachbeobachtung	22/ 69 (31,9)	27/ 70 (38,6)
90-Tage Sicherheitsnachbeobachtung	23/ 60 (38,3)	30/ 58 (51,7)
Quelle: separater Anhang 4-G a: Rücklaufquoten basierend auf der Anzahl erwarteter Erhebungen Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.		

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Endpunkt „Schmerzintensität anhand der NRS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event-Analyse*, Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 2 Punkte)

Studie GLOW	Zolbetuximab + CAPOX		Placebo + CAPOX		Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX
Population	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
NRS^d					
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	47/84 (56,0)	6,4 [3,0; 9,2]	34/88 (38,6)	9,2 [4,2; n. b.]	1,362 [0,858; 2,161] p = 0,1792
Quelle: separater Anhang 4-G GLOW: Finaler Datenschnitt: 12.01.2024 a: Mediane basierend auf der Brookmeyer-Crowley Methode b: GLOW: HR und 95 %-KI basierend auf stratifiziertem (Region [Asien vs. nicht-Asien], Anzahl der Organe mit Metastasen [0-2 vs. ≥ 3] und vorherige Gastrektomie [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell. c: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test. d: Zunahme des Scores um mindestens die MID ist gleichbedeutend mit einer Verschlechterung der Symptomatik. Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.					

In der mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1) der Studie GLOW zeigte sich zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts vom 12.01.2024 für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Schmerzintensität anhand der NRS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-47).

Die zugehörige Kaplan-Meier Kurve wird im separaten Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Endpunkt „Schmerzintensität anhand der NRS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse)

Studie GLOW	Zolbetuximab + CAPOX		Placebo + CAPOX		Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX	
Population: mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	N	Veränderung zu Baseline LS-Mean [95 %-KI]	N	Veränderung zu Baseline ^a LS-Mean [95 %-KI]	ΔLS-Mean [95 %-KI] ^c p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
Schmerzintensität anhand der NRS	69	-0,39 [-0,87; 0,10]	70	-0,43 [-0,91; 0,06]	0,04 [-0,57; 0,65] p = 0,8947	0,02 [-0,31; 0,35]
Quelle: separater Anhang 4-G GLOW: Finaler Datenschnitt: 12.01.2024 Die LS Means sowie die Differenzen der LS Means zwischen dem Zolbetuximab- und dem Kontrollarm wurden mit Hilfe eines MMRMs mit Behandlung, Visite, Baseline-Wert und Stratifizierungsfaktoren als Faktoren sowie Interaktionen zwischen Baseline-Wert und Visite sowie Visite und Behandlung bestimmt. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianz-Matrix angenommen. Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.						

In der mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1) der Studie GLOW zeigte sich im Rahmen der Auswertung auf Basis eines MMRM zum finalen Datenschnitt (12.01.2024) kein statistisch signifikanter oder klinisch relevanter Unterschied zwischen dem Zolbetuximab-Arm und dem Kontrollarm (siehe Tabelle 4-48).

Abbildung 37 zeigt die graphische Darstellung des Verlaufs zum finalen Datenschnitt in der mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1).

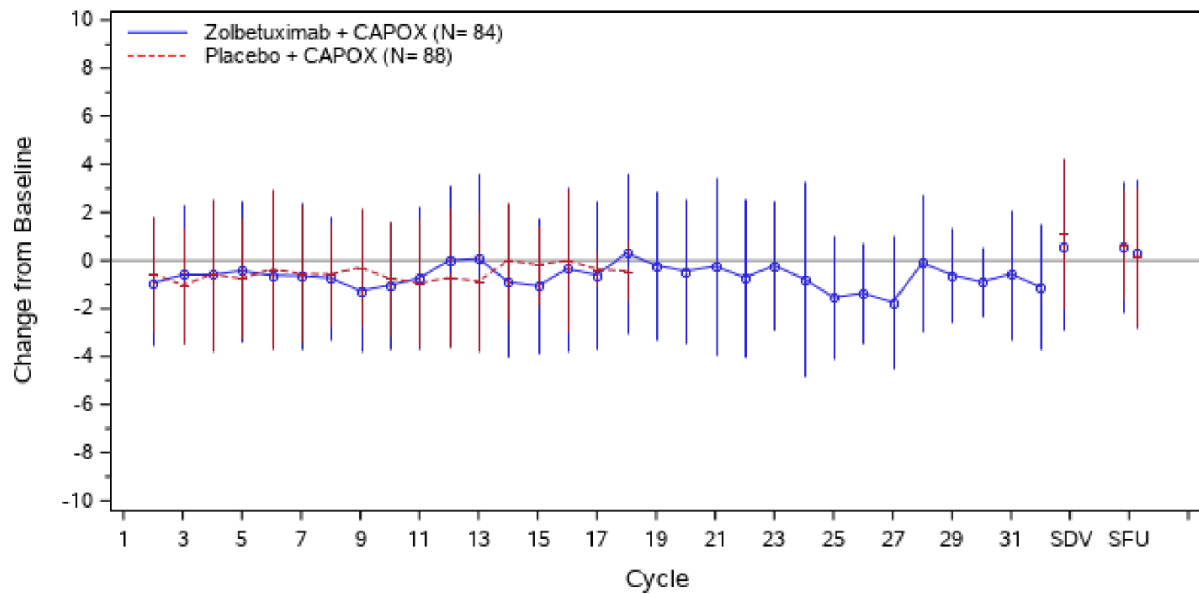


Abbildung 37: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Schmerzintensität anhand der NRS“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)

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

Quelle: separater Anhang 4-G

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

Es wurde keine Metanalyse durchgeführt. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.2.6 Endpunkt „EQ-5D VAS“ – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunkts „EQ-5D VAS“

Studie	Operationalisierung
GLOW	Der EQ-5D-5L ist ein standardisiertes Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie des Gesundheitszustandes und wurde von der EuroQol Group entwickelt. Der EQ-5D besteht aus zwei Teilen, einer deskriptiven Beschreibung des Gesundheitszustandes und einer visuellen Analogskala (VAS; <i>Visual Analogue Scale</i>). Im ersten Teil beantworten die Patienten Fragen zu den fünf Domänen Beweglichkeit / Mobilität, Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen / körperliche Beschwerden und Angst / Niedergeschlagenheit, welche jeweils anhand einer 5-Punkteskala („kein Problem“, „leichtes Problem“, „moderates Problem“, „schwerwiegendes Problem“, „ernsthaftes Problem“) bewertet werden. Im zweiten Teil bewerten die Patienten ihren generellen Gesundheitszustand anhand einer visuellen Analogskala, welche von 0 bis 100 (0 = schlechtester vorstellbarer Zustand, 100 = bester vorstellbarer Zustand). Für den vorliegenden Endpunkt zum EQ-5D werden aus Gründen der Akzeptanz als patientenrelevanter Endpunkt im Weiteren lediglich die Ergebnisse zur visuellen Analogskala dargestellt. <u>Trennwert</u> Für die Auswertungen der EQ-5D VAS wurde die Responderschwelle $\geq 15\%$ der Skalenspannweite gemäß Modulvorlage zur Beurteilung der Zeit bis zur ersten Verschlechterung herangezogen. <u>Erhebung</u> Die Erhebung des EQ-5D VAS-Fragebogens erfolgte zum Screening (bis zu 45 Tage vor Studienbeginn), danach alle drei Wochen sowie bei der Visite zum Behandlungsabbruch und bei der 30- und 90 Tage Sicherheitsnachbeobachtung. <u>Patientenrelevanz</u> Angaben zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. <u>Auswertung</u> Für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EQ-5D VAS“ erfolgte die Auswertung anhand einer Ereigniszeitanalyse (Zeit bis zur ersten Verschlechterung) unter Verwendung einer stratifizierten Cox Proportional Hazard Regression und eines stratifizierten Log-Rank Tests auf Basis der mITT-Population. Für Details wird auf Abschnitt 4.2.5.2.3 verwiesen. Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve befindet sich im separaten Anhang 4-G. Weiterhin wurde die mittlere Veränderung gegenüber Baseline für jeden Behandlungsarm zu jeder Visite graphisch dargestellt, die zugehörigen tabellarischen Ergebnisse sind im separaten Anhang 4-G dargestellt. Als ergänzende Analyse zur Untersuchung der Effekte im gesamten Beobachtungszeitraum von PRO-(Sub)-Skalen wurde ein MMRM herangezogen (siehe dazu auch Abschnitt 4.2.5.2). Das Modell umfasst die Faktoren Behandlung, Baseline, Studienvisite und Stratum sowie die Interaktionen Baseline $\times$ Visite und Behandlung $\times$ Visite als Kovariaten. Für jede Behandlungsgruppe wurde eine separate unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Um > 20 Patienten pro Arm einschließen zu können, werden die Daten im vorliegenden Modell bis einschließlich Zyklus 13 analysiert.

Studie	Operationalisierung
	Für den Vergleich zwischen den Studienarmen wurde, neben der Differenz der LS-Mean-Veränderung (ΔLS-Mean) sowie des zugehörigen 95 %-KI aus der zuvor beschriebenen MMRM-Analyse gegenüber Baseline die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von <i>Hedges' g</i> und zugehörigen 95 %-KI berechnet. Informationen zu Zensierung aufgrund einer Krankheitsprogression befinden sich im nachfolgenden Abschnitt „Rücklaufquoten und Zensierungsgründe“. Alle Zensierungsgründe sind dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen. Dargestellt wird der finale Datenschnitt vom 12.01.2024, welcher die Studienvisiten unter Behandlung sowie Sicherheitsnachbeobachtung, Nachbeobachtungsphase, Langzeit- und Überlebensnachbeobachtung umfasst.
Quelle:(37, 39)	
Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.	

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

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

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GLOW	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial der Studie GLOW wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. GLOW wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

Der Endpunkt „EQ-5D VAS“ wurde spezifisch für das Nutzenbewertungsdossier in der mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1) ausgewertet. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung. Die mITT-Population entspricht bezüglich Baselinecharakteristika und weiteren Merkmalen, wie Behandlungs- und Beobachtungsdauern der ITT-Population (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

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

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ wurde daher für die Studie GLOW insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F).

Rücklaufquote und Zensierungsgründe

In der mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1) der Studie GLOW füllten zu Studienbeginn 94,0 % der Patienten unter Zolbetuximab + CAPOX und 93,1 % unter Placebo + CAPOX den Fragebogen aus (siehe Tabelle 4-51). Im Zyklus 24 hat die Rücklaufquote im Kontrollarm einmalig 70 % unterschritten. Im Behandlungsarm fiel die Rücklaufquote erst zur Visite zum Behandlungsende auf unter 70 %. Alle Rücklaufquoten der EQ-5D VAS können dem separaten Anhang 4-G entnommen werden.

Aufgrund der im Kontrollarm schnelleren und häufigeren Krankheitsprogression wurden mehr Patienten im Kontrollarm als im Zolbetuximab-Arm zensiert. Eine Zensierung aufgrund Krankheitsprogression erfolgte für den EQ-5D VAS deutlich häufiger im Kontrollarm (27,4 % im Zolbetuximab-Arm vs. 37,5 % im Kontrollarm). Die Zensierungsgründe befinden sich im separaten Anhang 4-G.

Tabelle 4-51: Rücklaufquoten zur „EQ-5D VAS – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)

Visite	Zolbetuximab + CAPOX (N = 84)	Placebo + CAPOX (N = 88)
	n/N ^a (%)	n/N ^a (%)
Studienbeginn	78/ 83 (94,0)	81/ 87 (93,1)
Zyklus 2 Tag 1	68/ 72 (94,4)	72/ 78 (92,3)
Zyklus 3 Tag 1	60/ 65 (92,3)	64/ 70 (91,4)
Zyklus 4 Tag 1	56/ 62 (90,3)	56/ 64 (87,5)
Zyklus 5 Tag 1	53/ 59 (89,8)	57/ 61 (93,4)
Zyklus 6 Tag 1	53/ 56 (94,6)	48/ 56 (85,7)
Zyklus 7 Tag 1	42/ 46 (91,3)	41/ 48 (85,4)
Zyklus 8 Tag 1	40/ 41 (97,6)	36/ 41 (87,8)
Zyklus 9 Tag 1	37/ 38 (97,4)	34/ 38 (89,5)
Zyklus 10 Tag 1	33/ 34 (97,1)	29/ 32 (90,6)
Zyklus 11 Tag 1	32/ 34 (94,1)	27/ 29 (93,1)
Zyklus 12 Tag 1	31/ 32 (96,9)	25/ 28 (89,3)
Zyklus 13 Tag 1	26/ 29 (89,7)	22/ 25 (88,0)
Zyklus 14 Tag 1	22/ 26 (84,6)	20/ 22 (90,9)
Zyklus 15 Tag 1	21/ 23 (91,3)	17/ 20 (85,0)
Zyklus 16 Tag 1	23/ 23 (100,0)	16/ 17 (94,1)
Zyklus 17 Tag 1	21/ 22 (95,5)	13/ 13 (100,0)
Zyklus 18 Tag 1	21/ 21 (100,0)	10/ 11 (90,9)
Zyklus 19 Tag 1	21/ 21 (100,0)	9/ 10 (90,0)
Zyklus 20 Tag 1	19/ 20 (95,0)	9/ 10 (90,0)
Ab Zyklus 21 befinden sich im Zolbetuximab-Arm sowie im Kontrollarm jeweils < 20 Patienten mit erwarteter Erhebung. Die vollständigen Rücklaufquoten inklusive Zyklus 21 bis Zyklus 60 befinden sich im separaten Anhang 4-G		
Visite zu Behandlungsende	51/ 73 (69,9)	57/ 75 (76,0)
30-Tage Sicherheitsnachbeobachtung	22/ 69 (31,9)	29/ 70 (41,4)
90-Tage Sicherheitsnachbeobachtung	25/ 60 (41,7)	30/ 58 (51,7)
Quelle: separater Anhang 4-G a: Rücklaufquoten basierend auf der Anzahl erwarteter Erhebungen Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.		

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Endpunkt „EQ-5D VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Time-to-Event-Analyse, Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 15 Punkte)

Studie GLOW	Zolbetuximab + CAPOX		Placebo + CAPOX		Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX
Population	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
EQ-5D VAS^d					
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	32/84 (38,1)	13,9 [7,2; 20,8]	35/88 (39,8)	6,5 [4,2; n. b.]	0,811 [0,490; 1,345] p = 0,4183
Quelle: separater Anhang 4-G GLOW: Finaler Datenschnitt: 12.01.2024 a: Mediane basierend auf der Brookmeyer-Crowley Methode b: GLOW: HR und 95 %-KI basierend auf stratifiziertem (Region [Asien vs. nicht-Asien], Anzahl der Organe mit Metastasen [0-2 vs. ≥ 3] und vorherige Gastrektomie [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell. c: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test. d: Abnahme des Scores um mindestens die MID ist gleichbedeutend mit einer Verschlechterung der Symptomatik. Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.					

In der mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1) der Studie GLOW zeigte sich zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts vom 12.01.2024 unter Zolbetuximab eine Verdopplung der medianen Zeit (13,9 Monate vs. 6,5 Monate) bis zur Verschlechterung des subjektiven Gesundheitszustands. Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-52).

Die zugehörige Kaplan-Meier Kurve wird im separaten Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Endpunkt „EQ-5D VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse)

Studie GLOW	Zolbetuximab + CAPOX		Placebo + CAPOX		Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX	
Population: mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	N	Veränderung zu Baseline LS-Mean [95 %-KI]	N	Veränderung zu Baseline LS-Mean [95 %-KI]	Δ LS-Mean [95 %-KI] ^c p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
EQ-5D VAS	69	3,04 [-0,63; 6,71]	72	0,58 [-3,02; 4,19]	2,46 [-2,01; 6,92] p = 0,2779	0,16 [-0,17; 0,49]
Quelle: separater Anhang 4-G GLOW: Finaler Datenschnitt: 12.01.2024 Die LS Means sowie die Differenzen der LS Means zwischen dem Zolbetuximab- und dem Kontrollarm wurden mit Hilfe eines MMRMs mit Behandlung, Visite, Baseline-Wert und Stratifizierungsfaktoren als Faktoren sowie Interaktionen zwischen Baseline-Wert und Visite sowie Visite und Behandlung bestimmt. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianz-Matrix angenommen. Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.						

In der mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1) der Studie GLOW zeigte sich im Rahmen der Auswertung auf Basis eines MMRM zum finalen Datenschnitt (12.01.2024) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Zolbetuximab-Arm und dem Kontrollarm (siehe Tabelle 4-53). Der allgemeine Gesundheitszustand bleibt erhalten, es zeigen sich numerische Vorteile unter Zolbetuximab.

Abbildung 38 zeigt die graphische Darstellung des Verlaufs zum finalen Datenschnitt.

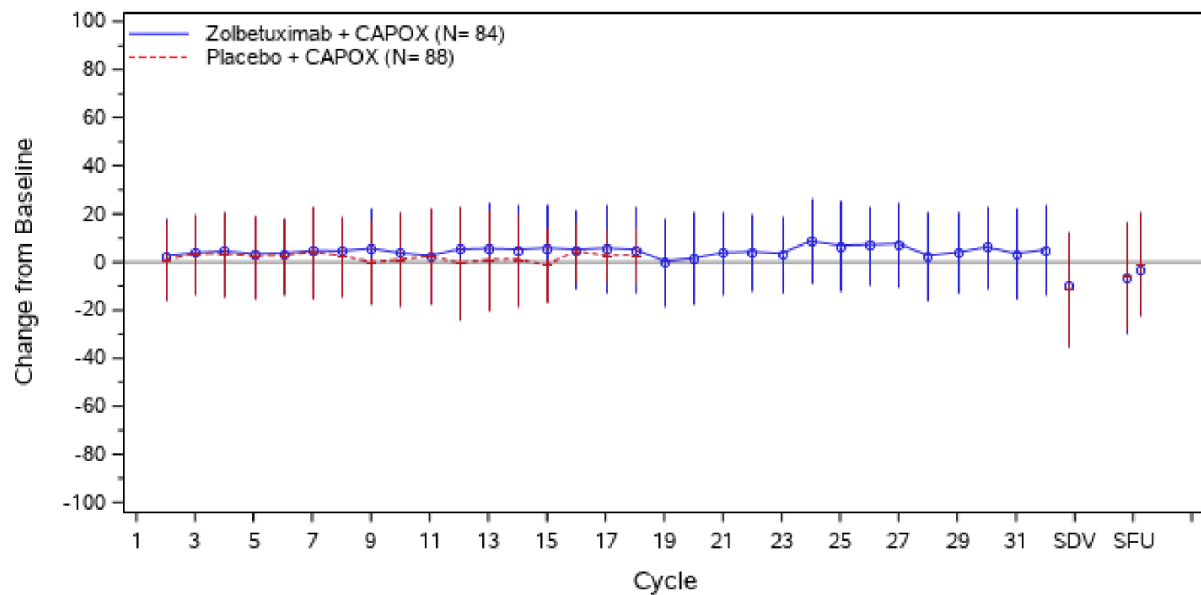


Abbildung 38: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)

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

Quelle: separater Anhang 4-G

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

Es wurde keine Metanalyse durchgeführt. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.3 Endpunktkategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ – RCT

4.3.1.3.1.3.1 Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des „EORTC QLQ-C30“ – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-54: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“

Studie	Operationalisierung
GLOW	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des EORTC QLQ-C30, einem generischen Fragebogen, erhoben. Der EORTC QLQ-C30 ist ein validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptome bei Krebspatienten. Der Fragebogen besteht aus insgesamt 30 Fragen, die in fünf Funktionsskalen (Physische, Emotionale, Kognitive und Soziale Funktion sowie Rollenfunktion), neun Symptomskalen (Müdigkeit, Übelkeit / Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhoe und (krankheitsbedingte) finanzielle Probleme) sowie einer Globalen Gesundheitsstatus- und Lebensqualitätsskala unterteilt sind. Die Fragen der Funktions- und Symptomskalen werden jeweils anhand einer 4-Punkte-Skala („überhaupt nicht“, „wenig“, „mäßig“ und „sehr“) bewertet. Abschließend werden der Gesundheitszustand und die Lebensqualität auf einer Skala von 0 („sehr schlecht“) bis 7 („ausgezeichnet“) eingeschätzt. Während die Funktionsskalen der Endpunktkategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ zugeordnet werden, gehören die Symptomskalen zur Endpunktkategorie „Morbidität“ (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2). Zur Auswertung werden gemäß Scoring Manual die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, sodass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden (43). Für die Funktionsskalen und die globale Lebensqualität repräsentieren höhere Werte eine bessere und niedrigere Werte eine schlechtere Funktion/Lebensqualität. <u>Trennwert</u> Gemäß den Antworten zu häufig gestellten Fragen auf der Webseite des G-BA für den EORTC QLQ-C30 sowie den entsprechenden validierten krankheitsspezifischen Ergänzungsmodulen wird die Responseschwelle ($MID \geq 10$ Punkte) als adäquat angesehen (15). <u>Erhebung</u> Die Erhebung des EORTC QLQ-C30-Fragebogens erfolgte zum Screening (bis zu 45 Tage vor Studienbeginn), danach alle drei Wochen sowie bei der Visite zum Behandlungsabbruch und bei der 30- und 90 Tage Sicherheitsnachbeobachtung. <u>Patientenrelevanz</u> Angaben zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.

Studie	Operationalisierung
	<u>Auswertung</u> Für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ erfolgte die Auswertung anhand einer Ereigniszeitanalyse (Zeit bis zur ersten Verschlechterung) unter Verwendung einer stratifizierten Cox Proportional Hazard Regression und eines stratifizierten Log-Rank Tests auf Basis der mITT-Population. Für Details wird auf Abschnitt 4.2.5.2.3 verwiesen. Zugehörige Kaplan-Meier-Kurven befinden sich im separaten Anhang 4-G. Weiterhin wurde die mittlere Veränderung gegenüber Baseline für jeden Behandlungsarm zu jeder Visite graphisch dargestellt, die zugehörigen tabellarischen Ergebnisse sind im separaten Anhang 4-G dargestellt. Als ergänzende Analyse zur Untersuchung der Effekte im gesamten Beobachtungszeitraum von PRO-(Sub)-Skalen wurde ein MMRM herangezogen (siehe dazu auch Abschnitt 4.2.5.2). Das Model umfasst die Faktoren Behandlung, Baseline, Studienvisite und Stratum sowie die Interaktionen Baseline × Visite und Behandlung × Visite als Kovariaten. Für jede Behandlungsgruppe wurde eine separate unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Um > 20 Patienten pro Arm einschließen zu können, werden die Daten im vorliegenden Modell bis einschließlich Zyklus 13 analysiert. Für den Vergleich zwischen den Studienarmen wurde, neben der Differenz der LS-Mean-Veränderung (ΔLS-Mean) sowie des zugehörigen 95 %-KI aus der zuvor beschriebenen MMRM-Analyse gegenüber Baseline die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von <i>Hedges' g</i> und zugehörigen 95 %-KI berechnet. Informationen zu Zensierung aufgrund einer Krankheitsprogression befinden sich im nachfolgenden Abschnitt „Rücklaufquoten und Zensierungsgründe“. Alle Zensierungsgründe sind dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen. Dargestellt wird der finale Datenschnitt vom 12.01.2024, welcher die Studienvisiten unter Behandlung sowie Sicherheitsnachbeobachtung, Nachbeobachtungsphase, Langzeit- und Überlebensnachbeobachtung umfasst.
Quelle:(37, 39)	Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.

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

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

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GLOW	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial der Studie GLOW wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. GLOW wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde spezifisch für das Nutzenbewertungsdossier in der mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1) ausgewertet. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung. Die mITT-Population entspricht bezüglich Baselinecharakteristika und weiteren Merkmalen, wie Behandlungs- und Beobachtungsdauern der ITT-Population (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

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

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde daher für die Studie GLOW mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F).

Rücklaufquote und Zensierungsgründe

Die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 für die mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1) können dem Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2 entnommen werden.

Aufgrund der im Kontrollarm schnelleren und häufigeren Krankheitsprogression wurden mehr Patienten im Kontrollarm als im Zolbetuximab-Arm zensiert. Eine Zensierung aufgrund Krankheitsprogression erfolgte für einige Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zwei bis fast drei Mal häufiger im Kontrollarm (z. B. „Körperliche Funktion“: 16,7 % im Zolbetuximab-Arm vs. 35,2 % im Kontrollarm; „Rollenfunktion“: 10,7 % im Zolbetuximab-Arm vs. 28,4 % im Kontrollarm). Die Zensierungsgründe für alle Funktionsskalen sowie den globalen Gesundheitsstatus befinden sich im separaten Anhang 4-G.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse, Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte)

Studie GLOW	Zolbetuximab + CAPOX		Placebo + CAPOX		Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX
Population	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median ^a [95 %-KI] Monate	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
QoL anhand des EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus^d					
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	47/84 (56,0)	6,3 [3,2; 10,6]	46/88 (52,3)	5,0 [3,0; 7,2]	0,956 [0,617; 1,482] p = 0,8762
QoL anhand des EORTC QLQ-C30 - Körperliche Funktion^d					
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	50/84 (59,5)	3,9 [2,2; 5,5]	42/88 (47,7)	5,3 [2,9; 9,2]	1,305 [0,853; 1,996] p = 0,2131
QoL anhand des EORTC QLQ-C30 - Rollenfunktion^d					
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	55/84 (65,5)	2,2 [1,6; 4,5]	49/88 (55,7)	3,2 [1,5; 4,9]	1,137 [0,759; 1,703] p = 0,5290
QoL anhand des EORTC QLQ-C30 - Emotionale Funktion^d					
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	43/84 (51,2)	6,8 [3,7; 10,9]	47/88 (53,4)	5,8 [3,2; 7,9]	0,966 [0,615; 1,517] p = 0,8894
QoL anhand des EORTC QLQ-C30 - Kognitive Funktion^d					
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	51/84 (60,7)	3,2 [1,6; 5,9]	42/88 (47,7)	5,1 [4,0; 8,9]	1,325 [0,864; 2,033] p = 0,1853
QoL anhand des EORTC QLQ-C30 - Soziale Funktion^d					
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	47/84 (56,0)	4,4 [1,5; 8,5]	47/88 (53,4)	4,4 [2,5; 6,0]	0,913 [0,600; 1,388] p = 0,6771
Quelle: separater Anhang 4-G GLOW: Finaler Datenschnitt: 12.01.2024 a: Mediane basierend auf der Brookmeyer-Crowley Methode b: GLOW: HR und 95 %-KI basierend auf stratifiziertem (Region [Asien vs. nicht-Asien], Anzahl der Organe mit Metastasen [0-2 vs. ≥ 3] und vorherige Gastrektomie [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell. c: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test. d: Abnahme des Scores um mindestens die MID ist gleichbedeutend mit einer Verschlechterung der Lebensqualität. Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.					

In der mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1) der Studie GLOW (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) zeigte sich für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ weder beim globalen Gesundheitsstatus noch bei einer Funktionsskala ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-56).

Die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven werden im separaten Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse)

Studie GLOW	Zolbetuximab + CAPOX		Placebo + CAPOX		Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX	
Population	N	Veränderung zu Baseline LS-Mean [95 %-KI]	N	Veränderung zu Baseline LS-Mean [95 %-KI]	ΔLS-Mean [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
QoL anhand des EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus						
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	69	1,58 [-2,50; 5,66]	72	1,32 [-2,73; 5,37]	0,26 [-4,79; 5,31] p = 0,9186	0,02 [-0,32; 0,35]
QoL anhand des EORTC QLQ-C30 - Körperliche Funktion						
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	69	-4,10 [-8,11; -0,09]	72	-1,70 [-5,62; 2,21]	-2,40 [-7,45; 2,66] p = 0,3494	-0,14 [-0,47; 0,19]
QoL anhand des EORTC QLQ-C30 - Rollenfunktion						
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	69	-5,93 [-11,81; -0,05]	72	-1,77 [-7,54; 4,01]	-4,16 [-11,49; 3,17] p = 0,2627	-0,17 [-0,50; 0,16]
QoL anhand des EORTC QLQ-C30 - Emotionale Funktion						
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	69	0,94 [-3,18; 5,06]	72	-0,73 [-4,82; 3,36]	1,67 [-3,51; 6,84] p = 0,5237	0,10 [-0,24; 0,43]
QoL anhand des EORTC QLQ-C30 - Kognitive Funktion						
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	69	-1,23 [-4,90; 2,43]	72	-0,31 [-3,92; 3,30]	-0,92 [-5,53; 3,68] p = 0,6921	-0,06 [-0,39; 0,27]
QoL anhand des EORTC QLQ-C30 - Soziale Funktion						
mITT (CLDN18.2+, CPS < 1)	69	-1,62 [-7,25; 4,00]	72	-0,51 [-6,02; 5,01]	-1,12 [-8,07; 5,83] p = 0,7506	-0,05 [-0,38; 0,28]
Quelle: separater Anhang 4-G GLOW: Finaler Datenschnitt: 12.01.2024 Die LS Means sowie die Differenzen der LS Means zwischen dem Zolbetuximab- und dem Kontrollarm wurden mit Hilfe eines MMRMs mit Behandlung, Visite, Baseline-Wert und Stratifizierungsfaktoren als Faktoren sowie Interaktionen zwischen Baseline-Wert und Visite sowie Visite und Behandlung bestimmt. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianz-Matrix angenommen. Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.						

In der mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1) der Studie GLOW zeigte sich im Rahmen der Auswertung auf Basis eines MMRM zum finalen Datenschnitt (12.01.2024) weder für die Funktionsskalen noch für den globalen Gesundheitsstatus ein statistisch signifikanter oder klinisch relevanter Unterschied zwischen dem Zolbetuximab-Arm und dem Kontrollarm (siehe Tabelle 4-57).

Abbildung 39 bis Abbildung 44 zeigen die graphischen Darstellungen des Verlaufs des Endpunktes „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ zum finalen Datenschnitt.

Aus dem Verlauf über die Zeit wird ersichtlich, dass der globale Gesundheitsstatus erhalten bleibt.

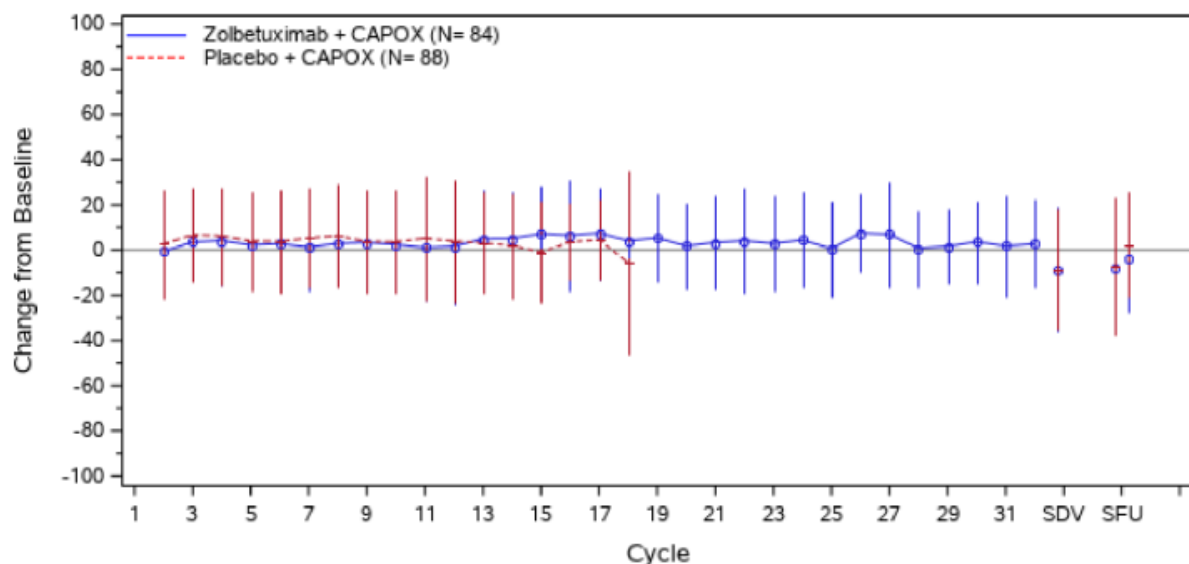


Abbildung 39: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)

Die Abnahme des Scores ist gleichbedeutend mit einer Verschlechterung der Lebensqualität.

Quelle: separater Anhang 4-G

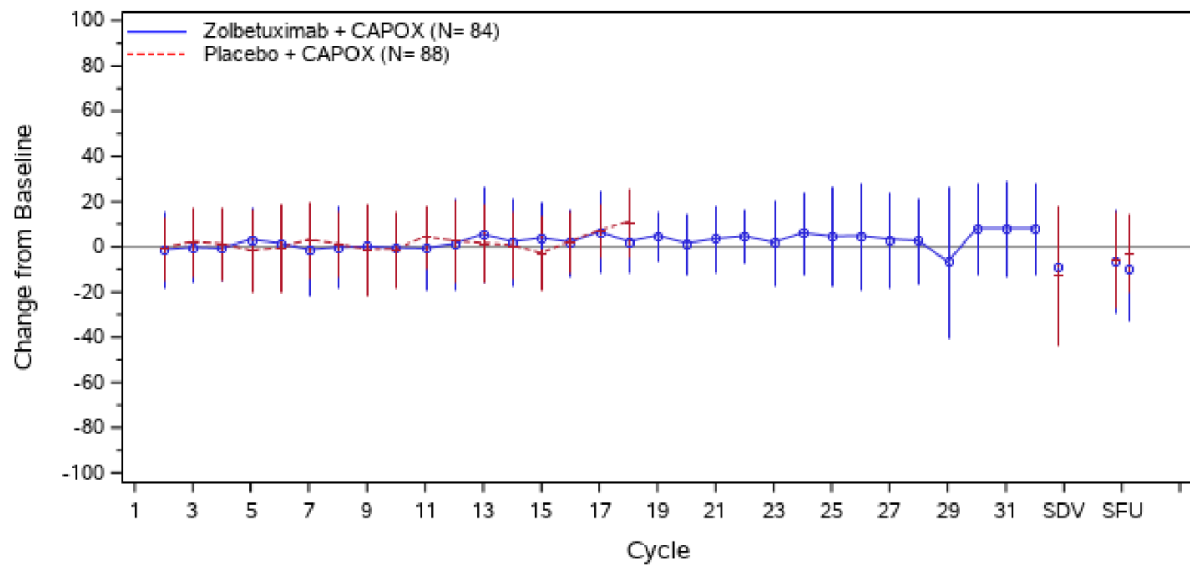


Abbildung 40: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Körperliche Funktion“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)

Die Abnahme des Scores ist gleichbedeutend mit einer Verschlechterung der Funktion.

Quelle: separater Anhang 4-G

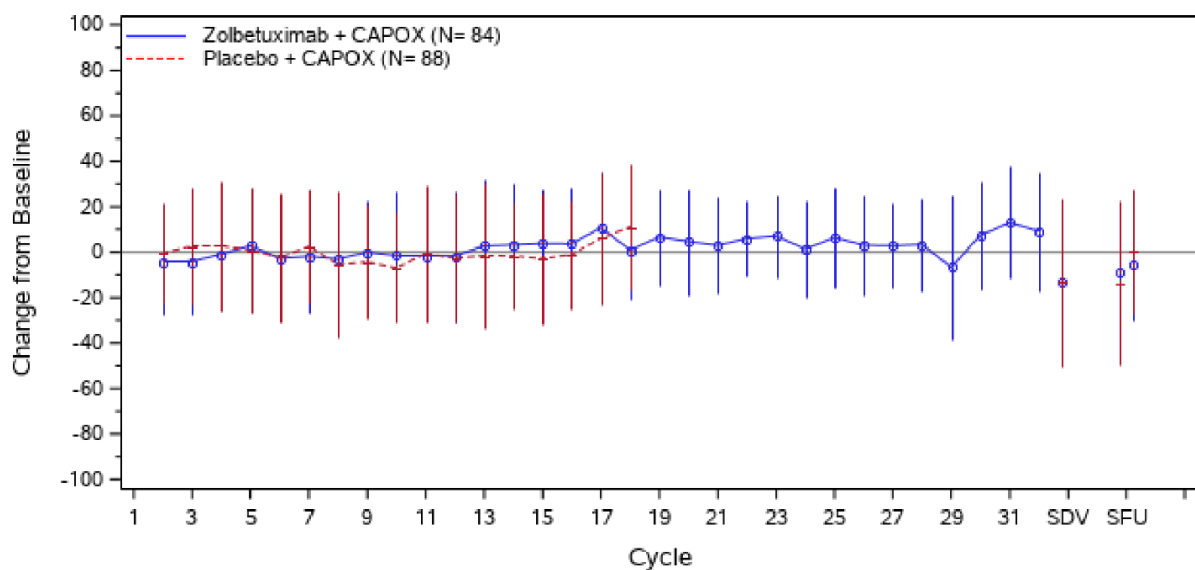


Abbildung 41: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)

Die Abnahme des Scores ist gleichbedeutend mit einer Verschlechterung der Funktion.

Quelle: separater Anhang 4-G

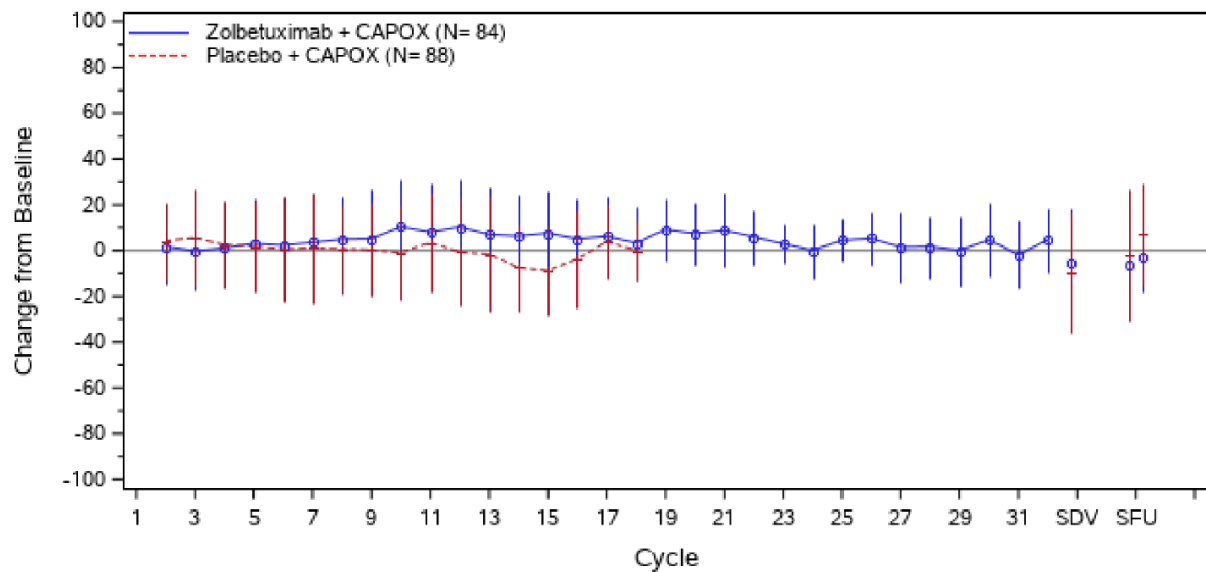


Abbildung 42: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)

Die Abnahme des Scores ist gleichbedeutend mit einer Verschlechterung der Funktion.

Quelle: separater Anhang 4-G

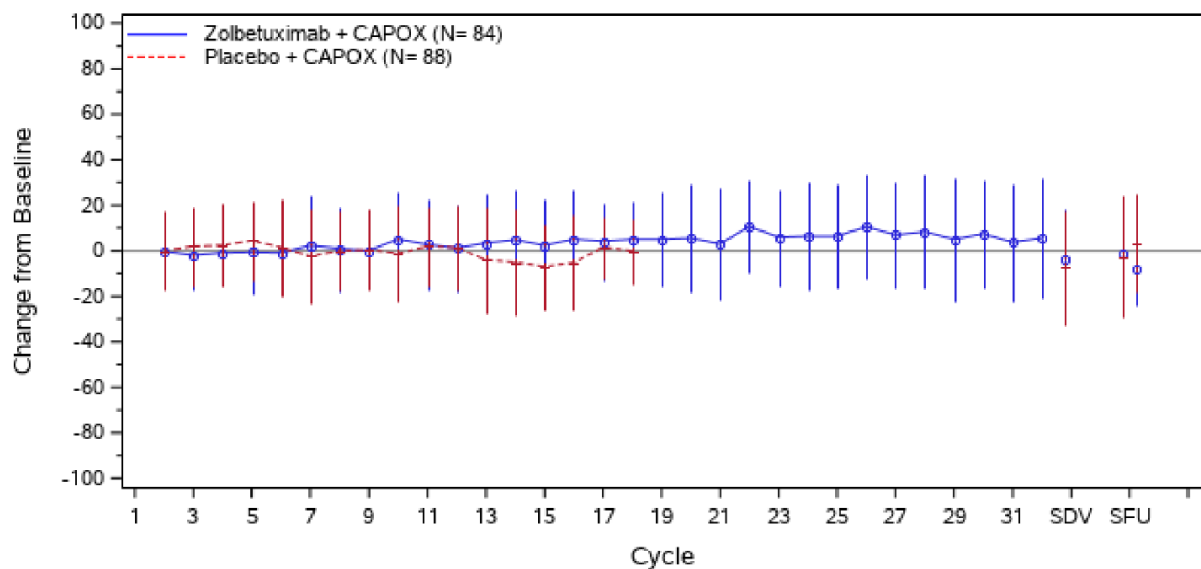


Abbildung 43: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)

Die Abnahme des Scores ist gleichbedeutend mit einer Verschlechterung der Funktion.

Quelle: separater Anhang 4-G

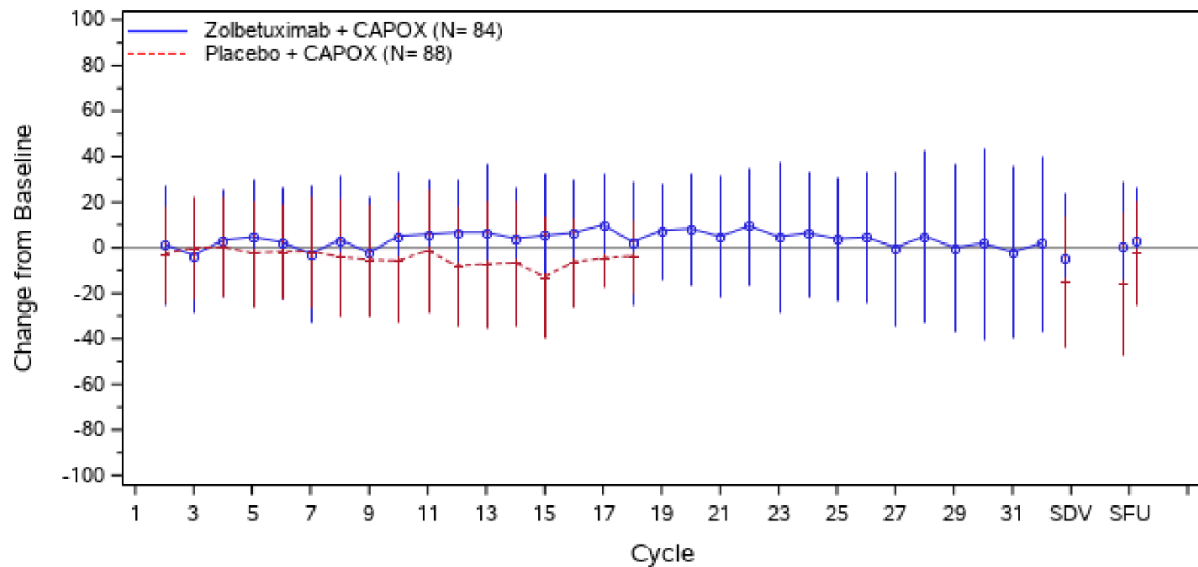


Abbildung 44: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion“ (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)

Die Abnahme des Scores ist gleichbedeutend mit einer Verschlechterung der Funktion.

Quelle: separater Anhang 4-G

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

Es wurde keine Metanalyse durchgeführt. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.4 Endpunktkategorie „Sicherheit“ – RCT**4.3.1.3.1.4.1 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – RCT**

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

Tabelle 4-58: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse (UE)“

Studie	Operationalisierung
GLOW	Ein UE war definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis bei einem Patienten, das zeitlich mit der Anwendung eines Arzneimittels in Zusammenhang stand, unabhängig davon, ob es als arzneimittelbedingt angesehen wurde oder nicht. Ein UE konnte daher jedes ungünstige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich eines anormalen Laborbefunds), Symptom oder jede Krankheit (neu oder verschlimmert) sein, welches zeitlich mit der Anwendung eines Arzneimittels assoziiert war. Der Schweregrad aller UE (einschließlich abweichender klinischer Laborwerte) wurde vom Prüfarzt basierend auf der NCI-CTCAE Version 4.03 bewertet. Alle UE wurden anhand von <i>Preferred Term</i> (PT) und <i>System Organ Class</i> (SOC) unter Verwendung des <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA) Version 25.0 kodiert. <u>Erhebung</u> Behandlungsbedingte UE (TEAE) wurden ab dem Beginn der Einnahme der Studienmedikation und bis zu 30 Tage nach der Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation erfasst. Die Behandlungs- und Beobachtungsdauern zu jegliche UE sind in Tabelle 4-16 dargestellt. <u>Patientenrelevanz</u> Angaben zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. <u>Auswertung</u> Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ erfolgte die Auswertung basierend auf einer binären Methodik. Relative Risiken (RR) und Odds Ratios sowie zugehörige 95 %-Konfidenzintervalle wurden basierend auf der logit-Methode in der mSAF-Population ermittelt. Risikodifferenzen wurden ermittelt als die Differenzen der absoluten Risiken. Die zugehörigen 95 %-Wald-Konfidenzintervalle wurden ebenfalls bestimmt. p-Werte basieren auf einem unstratifizierten zweiseitigen Chi Quadrat Test bzw. des exakten Tests nach Fisher wenn $n < 5$. Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen. Neben der Auswertung der Gesamtrate wurden die individuellen UE nach SOC und PT dargestellt, welche einen statistisch signifikanten Unterschied erreichten und bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm bzw. bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Dargestellt wird der finale Datenschnitt vom 12.01.2024, welcher die Studienvisiten unter Behandlung sowie Sicherheitsnachbeobachtung, Nachbeobachtungsphase, Langzeit- und Überlebensnachbeobachtung umfasst.
Quelle: (37, 39)	
Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.	

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

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

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (UE)“ aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GLOW	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie GLOW wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. GLOW wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde spezifisch für das Nutzenbewertungsdossier in der mSAF-Population (CLDN18.2+, CPS < 1) ausgewertet. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung. Die mSAF-Population entspricht bezüglich Baselinecharakteristika und weiteren Merkmalen, wie Behandlungs- und Beobachtungsdauern der SAF-Population (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), so dass sich hierdurch kein erhöhtes Verzerrungspotential ergibt. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

Aus den Studienberichten und den Publikationen ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F).

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

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Binäre Analyse)

Studie GLOW	Zolbetuximab + CAPOX	Placebo + CAPOX	Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX ^a			
Population	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
mSAF (CLDN18.2+, CPS < 1)	82/83 (98,8)	84/87 (96,6)	1,023 [0,977; 1,072]	2,929 [0,298; 28,733]	0,022 [-0,023; 0,067]	p = 0,6209
Quelle: separater Anhang 4-G GLOW: Finaler Datenschnitt: 12.01.2024 Patienten mit mehrfachen Ereignissen wurden innerhalb eines UE nur einmal gezählt. a: RR und OR und zugehörige 95 %-KI basierend auf logit-Methode. Für das unstratifizierte Verfahren wurde der zweiseitige p-Wert auf der Grundlage des Chi-Quadrat-Tests oder des exakten Tests nach Fischer (wenn die n < 5 ist) angegeben. Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.						

Da die Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen eine Vielzahl an Laborparametern bzw. nicht unmittelbar patientenrelevante Ereignisse umfasst, erfolgt die Darstellung lediglich ergänzend.

In der Studie GLOW trat in der mSAF-Population (CLDN18.2+, CPS < 1) bis zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts vom 12.01.2024 bei nahezu allen eingeschlossenen Patienten mindestens ein UE auf, der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE war in beiden Studienarmen jeweils vergleichbar und nicht statistisch signifikant unterschiedlich (siehe Tabelle 4-60).

Bei differenzierter Betrachtung und Beurteilung der UE auf Basis der SOC und PT konnten zwischen den Behandlungsarmen in der Studie GLOW in der mSAF-Population bei drei SOC und zwei PT statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil und bei zwei PT statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil der Therapie mit Zolbetuximab beobachtet werden (siehe Tabelle 4-61).

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Binäre Analyse)

Studie GLOW	Zolbetuximab + CAPOX	Placebo + CAPOX	Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX ^a			
Population	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
<i>UE Gesamt</i>						
mSAF (CLDN18.2+, CPS < 1)	82/83 (98,8)	84/87 (96,6)	1,023 [0,977; 1,072]	2,929 [0,298; 28,733]	0,022 [-0,023; 0,067]	p = 0,6209
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)</i>						
mSAF (CLDN18.2+, CPS < 1)	72/83 (86,7)	65/87 (74,7)	1,161 [1,001; 1,347]	2,215 [0,998; 4,919]	0,120 [0,003; 0,237]	p = 0,0474
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) – Aszites (PT)</i>						
mSAF (CLDN18.2+, CPS < 1)	1/83 (1,2)	9/87 (10,3)	0,116 [0,015; 0,899]	0,106 [0,013; 0,854]	-0,091 [-0,160; -0,023]	p = 0,0183
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) – Obstipation (PT)</i>						
mSAF (CLDN18.2+, CPS < 1)	8/83 (9,6)	20/87 (23,0)	0,419 [0,196; 0,899]	0,357 [0,148; 0,865]	-0,133 [-0,242; -0,025]	p = 0,0190
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) – Übelkeit (PT)</i>						
mSAF (CPS < 1)	47/83 (56,6)	32/87 (36,8)	1,540 [1,103; 2,149]	2,244 [1,213; 4,151]	0,198 [0,051; 0,346]	p = 0,0095
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) – Erbrechen (PT)</i>						
mSAF (CLDN18.2+, CPS < 1)	51/83 (61,4)	26/87 (29,9)	2,056 [1,428; 2,959]	3,739 [1,977; 7,072]	0,316 [0,173; 0,458]	p < 0,0001
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</i>						
mSAF (CLDN18.2+, CPS < 1)	49/83 (59,0)	37/87 (42,5)	1,388 [1,025; 1,879]	1,948 [1,058; 3,584]	0,165 [0,017; 0,313]	p = 0,0314
<i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)</i>						
mSAF (CLDN18.2+, CPS < 1)	16/83 (19,3)	3/87 (3,4)	5,590 [1,691; 18,484]	6,687 [1,870; 23,911]	0,158 [0,065; 0,251]	p = 0,0012
Quelle: separater Anhang 4-G GLOW: Finaler Datenschnitt: 12.01.2024 Patienten mit mehrfachen Ereignissen wurden innerhalb eines UE nur einmal gezählt. a: RR und OR und zugehörige 95 %-KI basierend auf logit-Methode. Für das unstratifizierte Verfahren wurde der zweiseitige p-Wert auf der Grundlage des Chi-Quadrat-Tests oder des exakten Tests nach Fischer (wenn die n < 5 ist) angegeben. Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.						

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

Es wurde keine Metanalyse durchgeführt. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.4.2 Endpunkt „Schwere UE“ – RCT

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

Tabelle 4-62: Operationalisierung des Endpunkts „Schwere UE“

Studie	Operationalisierung
GLOW	UE wurden, wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 beschrieben, definiert. Der Schweregrad aller UE (einschließlich abweichender klinischer Laborwerte) wurde vom Prüfarzt basierend auf der NCI-CTCAE Version 4.03 bewertet. Für Bedingungen, die nicht innerhalb des CTCAE spezifiziert waren, wurden die folgenden Kriterien für schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) bestimmt: • Grad 3 (schwer oder medizinisch bedeutend): nicht unmittelbar lebensbedrohlich, Hospitalisierung bzw. Verlängerung der Hospitalisierung angezeigt; • Grad 4 (lebensbedrohlich): lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention erforderlich • Grad 5 (Tod): Tod aufgrund eines unerwünschten Ereignisses <u>Erhebung</u> TEAE wurden zu jeder Visite unter der Behandlung sowie 30 Tage nach der Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben. <u>Patientenrelevanz</u> Angaben zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. <u>Auswertung</u> Für den Endpunkt „Schwere UE“ erfolgte die Auswertung basierend auf einer binären Methodik. Relative Risiken und Odds Ratios sowie zugehörige 95 %-Konfidenzintervalle wurden basierend auf der logit-Methode in der mSAF-Population ermittelt. Risikodifferenzen wurden ermittelt als die Differenzen der absoluten Risiken. Die zugehörigen 95 %-Wald-Konfidenzintervalle wurden ebenfalls bestimmt. p-Werte basieren auf einem unstratifizierten zweiseitigen Chi Quadrat Test bzw. des exakten Tests nach Fisher, wenn $n < 5$. Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen. Neben der Auswertung der Gesamtrate wurden die individuellen UE Grad ≥ 3 nach SOC und PT dargestellt, welche einen statistisch signifikanten Unterschied erreichten und die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm bzw. bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Für den Endpunkt „Schwere UE“ werden zur Bestätigung der Robustheit der Ergebnisse die kombinierte Teilpopulation aus CLDN18.2-positiven Patienten mit CPS < 1 und Patienten mit unbekanntem CPS als Sensitivitätsanalyse dargestellt, siehe dazu auch Abschnitt 4.2.5.4. Dargestellt wird der finale Datenschnitt vom 12.01.2024, welcher die Studienvisiten unter Behandlung sowie Sicherheitsnachbeobachtung, Nachbeobachtungsphase, Langzeit- und Überlebensnachbeobachtung umfasst.
Quelle: (37, 39)	
Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.	

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

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

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schwere UE“ aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GLOW	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie GLOW wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. GLOW wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Die Klassifizierung der UE nach Schweregrad erfolgt zudem anhand von klar definierten Kriterien.

Der Endpunkt „Schwere UE“ wurde spezifisch für das Nutzenbewertungsdossier in der mSAF-Population (CLDN18.2+, CPS < 1) ausgewertet. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung. Die mSAF-Population entspricht bezüglich Baselinecharakteristika und weiteren Merkmalen, wie Behandlungs- und Beobachtungsdauern der SAF-Population (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), so dass sich hierdurch kein erhöhtes Verzerrungspotential ergibt. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

Ein möglicher Einfluss der Nichtberücksichtigung des Anteils an CLDN18.2-positiven Patienten mit CPS < 1 im Kollektiv der Patienten mit unbekanntem PD-L1 Status wurde in einer Sensitivitätsanalyse untersucht (siehe auch Abschnitt 4.2.5.4). Da einerseits keine Hinweise auf systematische Ausfallmechanismen vorliegen, die mit spezifischen krankheitsbezogenen Patientencharakteristika im Zusammenhang stehen, sowie andererseits sich unter vollständigem Einbezug der Patienten mit unbekanntem PD-L1-Status konsistente Effekte zur Hauptanalyse (unter vollständigem Ausschluss dieser Patienten) zeigen, liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Verzerrungspotential durch Nichtberücksichtigung von Patienten mit unbekanntem CPS vor.

Aus den Studienberichten und den Publikationen ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schwere UE“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F).

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

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Binäre Analyse)

Studie GLOW	Zolbetuximab + CAPOX	Placebo + CAPOX	Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX ^a			
Population	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
mSAF (CLDN18.2+, CPS < 1)	64/83 (77,1)	57/87 (65,5)	1,177 [0,971; 1,426]	1,773 [0,901; 3,487]	0,116 [-0,019; 0,251]	p = 0,0953
Sensitivitätsanalyse						
CLDN18.2+, CPS < 1 / CPS unbekannt	126/173 (72,8)	118/171 (69,0)	1,055 [0,922; 1,209]	1,204 [0,756; 1,919]	0,038 [-0,058; 0,134]	p = 0,4345
Quelle: separater Anhang 4-G GLOW: Finaler Datenschnitt: 12.01.2024 Patienten mit mehrfachen Ereignissen wurden innerhalb eines UE nur einmal gezählt. a: RR und OR und zugehörige 95 %-KI basierend auf logit-Methode. Für das unstratifizierte Verfahren wurde der zweiseitige p-Wert auf der Grundlage des Chi-Quadrat-Tests oder des exakten Tests nach Fischer (wenn die n < 5 ist) angegeben. Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.						

Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) zeigten sich bis zum finalen Datenschnitt (12.01.2024) in der Studie GLOW in der **mSAF-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)** bei einer leicht höheren Anzahl von Patienten im Zolbetuximab-Arm (77,1 % vs. 65,5 %), der Unterschied war dabei nicht statistisch signifikant (RR: 1,177 (95 %-KI [0,971; 1,426]); p = 0,0953, siehe Tabelle 4-64).

Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse einschließlich Patienten mit unbekanntem CPS konnte für schwere UE ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden (RR: 1,055 (95 %-KI [0,922; 1,209]); p = 0,4345, siehe Tabelle 4-64). Auch bei Betrachtung eines größeren Patientenkollektivs einschließlich der CLDN18.2-positiven Patienten mit unbekanntem CPS zeigte sich kein signifikanter Nachteil für Patienten unter Zolbetuximab. Die Sensitivitätsanalyse bestätigt damit die Robustheit der Ergebnisse in der Teilpopulation CLDN18.2-positiver Patienten mit CPS < 1 (mSAF).

Bei differenzierter Betrachtung und Beurteilung der schweren UE auf Basis der SOC und PT konnte für die mSAF-Population (CLDN18.2+, CPS < 1) zwischen den Behandlungsarmen in der Studie GLOW lediglich bei dem PT „verminderter Appetit“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Kontrollarms festgestellt werden (siehe Tabelle 4-65). Das absolute Risiko ist mit einer Häufigkeit von 5 (6 %) vs. 0 Patienten mit Ereignis jedoch als gering einzustufen.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere UE nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Binäre Analyse)

Studie GLOW	Zolbetuximab + CAPOX	Placebo + CAPOX	Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX ^a			
Population	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
<i>Schwere UE</i>						
mSAF (CLDN18.2 +, CPS < 1)	64/83 (77,1)	57/87 (65,5)	1,177 [0,971; 1,426]	1,773 [0,901; 3,487]	0,116 [-0,019; 0,251]	p = 0,0953
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) – Verminderter Appetit (PT)</i>						
mSAF (CLDN18.2 +, CPS < 1)	5/83 (6,0)	0/87 (0,0)	11,524 [0,647; 205,20]	12,261 [0,667; 225,31]	0,060 [0,009; 0,111]	p = 0,0260
Quelle: separater Anhang 4-G GLOW: Finaler Datenschnitt: 12.01.2024 Patienten mit mehrfachen Ereignissen wurden innerhalb eines UE nur einmal gezählt. a: RR und OR und zugehörige 95 %-KI basierend auf logit-Methode. Für das unstratifizierte Verfahren wurde der zweiseitige p-Wert auf der Grundlage des Chi-Quadrat-Tests oder des exakten Tests nach Fischer (wenn die n < 5 ist) angegeben. Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.						

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

Es wurde keine Metanalyse durchgeführt. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.4.3 Endpunkt „Schwerwiegende UE“ – RCT

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

Tabelle 4-66: Operationalisierung des Endpunkts „Schwerwiegende UE“

Studie	Operationalisierung
GLOW	UE wurden, wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 beschrieben, definiert. Ein UE wurde als schwerwiegend angesehen, wenn es entsprechend der Einschätzung des Prüfarztes oder des Sponsors: • tödlich verlief; • lebensbedrohlich war (ein UE wurde als lebensbedrohlich entsprechend der Einschätzung des Prüfarztes oder des Sponsors betrachtet, wenn dessen Auftreten den Patienten einem unmittelbaren Todesrisikos aussetzte. UE, deren Auftreten in einer schwereren Form den Tod verursacht hätten können, wurden nicht eingeschlossen); • eine bleibende oder signifikante Behinderung / Unfähigkeit oder eine erhebliche Beeinträchtigung der Fähigkeit, die üblichen Aktivitäten des alltäglichen Lebens zu verrichten, nach sich zog; • bei Nachkommen von Personen, welche die Prüfsubstanz erhielten, zu einer angeborenen Anomalie / einem angeborenen Geburtsdefekt führte; • eine stationäre Hospitalisierung erforderlich machte (mit Ausnahme von im Rahmen der Studie geplanten medizinischen Verfahren) oder eine Verlängerung der Hospitalisierung des Patienten nach sich zog (ausgenommen, sofern die Verlängerung einer geplanten Hospitalisierung nicht durch ein UE verursacht wurde). Eine Hospitalisierung zur Behandlung / Beobachtung / Untersuchung, welche durch ein UE verursacht war, wurde als schwerwiegend eingestuft. • oder anderweitig ein medizinisch wichtiges Ereignis darstellte. <u>Erhebung</u> TEAE wurden zu jeder Visite unter der Behandlung sowie 30 Tage nach der Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben. <u>Patientenrelevanz</u> Angaben zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. <u>Auswertung</u> Für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ erfolgte die Auswertung basierend auf einer binären Methodik. Relative Risiken und Odds Ratios sowie zugehörige 95 %-Konfidenzintervalle wurden basierend auf der logit-Methode in der mSAF-Population ermittelt. Risikodifferenzen wurden ermittelt als die Differenzen der absoluten Risiken. Die zugehörigen 95 %-Wald-Konfidenzintervalle wurden ebenfalls bestimmt. p-Werte basieren auf einem unstratifizierten zweiseitigen Chi Quadrat Test bzw. des exakten Tests nach Fisher wenn $n < 5$. Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen. Neben der Auswertung der Gesamtrate wurden die individuellen SUE nach SOC und PT dargestellt, welche einen statistisch signifikanten Unterschied erreichten und die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm bzw. bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ werden zur Bestätigung der Robustheit der Ergebnisse die kombinierte Teilpopulation aus CLDN18.2-positiven Patienten mit CPS < 1 und Patienten mit unbekanntem CPS als Sensitivitätsanalyse dargestellt, siehe dazu auch Abschnitt 4.2.5.4. Dargestellt wird der finale Datenschnitt vom 12.01.2024, welcher die Studienvisiten unter Behandlung sowie Sicherheitsnachbeobachtung, Nachbeobachtungsphase, Langzeit- und Überlebensnachbeobachtung umfasst.

Studie	Operationalisierung
Quelle: (37, 39)	
Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.	

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

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

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GLOW	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie GLOW wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. GLOW wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Die Klassifizierung der SUE erfolgt zudem anhand von klar definierten Kriterien.

Der Endpunkt „Schwerwiegende UE“ wurde spezifisch für das Nutzenbewertungsdossier in der mSAF-Population (CLDN18.2+, CPS < 1) ausgewertet. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung. Die mSAF-Population entspricht bezüglich Baselinecharakteristika und weiteren Merkmalen, wie Behandlungs- und Beobachtungsdauern der SAF-Population (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), so dass sich hierdurch kein erhöhtes Verzerrungspotential ergibt. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

Ein möglicher Einfluss der Nichtberücksichtigung des Anteils an CLDN18.2-positiven Patienten mit CPS < 1 im Kollektiv der Patienten mit unbekanntem PD-L1 Status wurde in einer Sensitivitätsanalyse untersucht (siehe auch Abschnitt 4.2.5.4). Da einerseits keine Hinweise auf systematische Ausfallmechanismen vorliegen, die mit spezifischen krankheitsbezogenen Patientencharakteristika im Zusammenhang stehen, sowie andererseits sich unter vollständigem Einbezug der Patienten mit unbekanntem PD-L1-Status konsistente

Effekte zur Hauptanalyse (unter vollständigem Ausschluss dieser Patienten) zeigen, liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Verzerrungspotential durch Nichtberücksichtigung von Patienten mit unbekanntem CPS vor.

Aus den Studienberichten und den Publikationen ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F).

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

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Binäre Analyse)

Studie GLOW	Zolbetuximab + CAPOX	Placebo + CAPOX	Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX ^a			
Population	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
mSAF (CLDN18.2+, CPS < 1)	45/83 (54,2)	45/87 (51,7)	1,048 [0,790; 1,392]	1,105 [0,605; 2,019]	0,025 [-0,125; 0,175]	p = 0,7448
Sensitivitätsanalyse						
CLDN18.2+, CPS < 1 / CPS unbekannt	85/173 (49,1)	89/171 (52,0)	0,944 [0,766; 1,163]	0,890 [0,583; 1,358]	-0,029 [-0,135; 0,076]	p = 0,5889
Quelle: separater Anhang 4-G GLOW: Finaler Datenschnitt: 12.01.2024 Patienten mit mehrfachen Ereignissen wurden innerhalb eines UE nur einmal gezählt. a: RR und OR und zugehörige 95 %-KI basierend auf logit-Methode. Für das unstratifizierte Verfahren wurde der zweiseitige p-Wert auf der Grundlage des Chi-Quadrat-Tests oder des exakten Tests nach Fischer (wenn die n < 5 ist) angegeben. Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.						

Bis zum finalen Datenschnitt (12.01.2024) trat in der Studie GLOW in der **mSAF-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)** bei einem vergleichbaren Anteil an Patienten (54,2 % der Patienten unter Zolbetuximab + CAPOX, 51,7 % der Patienten unter Placebo + CAPOX) mindestens ein SUE auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR: 1,048 (95 %-KI [0,790; 1,392]); p = 0,7448, siehe Tabelle 4-68).

Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse **einschließlich CLDN18.2-positiven Patienten mit unbekanntem CPS** konnte für SUE ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden (RR: 0,944 (95 %-KI [0,766; 1,163]); $p = 0,5889$). Auch bei Betrachtung eines größeren Patientenkollektivs einschließlich der Patienten mit unbekanntem CPS zeigte sich kein signifikanter Nachteil für Patienten unter Zolbetuximab. Die Sensitivitätsanalyse bestätigt damit die Robustheit der Ergebnisse in der Teilpopulation CLDN18.2-positiver Patienten mit CPS < 1 (mITT).

Bei differenzierter Betrachtung und Beurteilung der schwerwiegenden UE auf Basis der SOC und PT konnten für die mSAF-Population (CLDN18.2+, CPS < 1) bei der SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ (RR: 11,524 (95 %-KI [0,647; 205,20] $p = 0,0260$) und für den PT „Verminderter Appetit“ (RR: 11,524 (95 %-KI [0,647; 205,20] $p = 0,0260$) statistisch signifikante Unterschiede zugunsten des Kontrollarms beobachtet werden (siehe Tabelle 4-69). Das absolute Risiko ist mit einer Häufigkeit von jeweils 5 (6,0 %) vs. 0 Patienten mit Ereignis jedoch als gering einzustufen.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende UE nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Binäre Analyse)

Studie GLOW	Zolbetuxima b + CAPOX	Placebo + CAPOX	Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX ^a			
Population	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
<i>Schwerwiegende UE Gesamt</i>						
mSAF (CLDN18.2+, CPS < 1)	45/83 (54,2)	45/87 (51,7)	1,048 [0,790; 1,392]	1,105 [0,605; 2,019]	0,025 [-0,125; 0,175]	$p = 0,7448$
<i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)</i>						
mSAF (CLDN18.2+, CPS < 1)	5/83 (6,0)	0/87 (0,0)	11,524 [0,647; 205,20]	12,261 [0,667; 225,31]	0,060 [0,009; 0,111]	$p = 0,0260$
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) – Verminderter Appetit (PT)</i>						
mSAF (CLDN18.2+, CPS < 1)	5/83 (6,0)	0/87 (0,0)	11,524 [0,647; 205,20]	12,261 [0,667; 225,31]	0,060 [0,009; 0,111]	$p = 0,0260$
Quelle: separater Anhang 4-G GLOW: Finaler Datenschnitt: 12.01.2024 Patienten mit mehrfachen Ereignissen wurden innerhalb eines UE nur einmal gezählt. a: RR und OR und zugehörige 95 %-KI basierend auf logit-Methode. Für das unstratifizierte Verfahren wurde der zweiseitige p-Wert auf der Grundlage des Chi-Quadrat-Tests oder des exakten Tests nach Fischer (wenn die $n < 5$ ist) angegeben. Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.						

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Metanalyse durchgeführt. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.4.4 Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE“ – RCT

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

Tabelle 4-70: Operationalisierung des Endpunkts „Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE“

Studie	Operationalisierung
GLOW	UE wurden, wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 beschrieben, definiert. Als Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse wurde jeder Therapieabbruch gewertet, der aufgrund von unerwünschten Ereignissen erfolgte, sobald mindestens eine Therapiekomponente abgebrochen wurde. <u>Erhebung</u> TEAE wurden zu jeder Visite unter der Behandlung sowie 30 Tage (+ sieben Tage) nach der Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben. <u>Patientenrelevanz</u> Angaben zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. <u>Auswertung</u> Für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“ erfolgte die Auswertung basierend auf einer binären Methodik. Relative Risiken und Odds Ratios sowie zugehörige 95 %-Konfidenzintervalle wurden basierend auf der logit-Methode in der mSAF-Population ermittelt. Risikodifferenzen wurden ermittelt als die Differenzen der absoluten Risiken. Die zugehörigen 95 %-Wald-Konfidenzintervalle wurden ebenfalls bestimmt. p-Werte basieren auf einem unstratifizierten zweiseitigen Chi Quadrat Test bzw. des exakten Tests nach Fisher wenn $n < 5$. Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen. Neben der Auswertung der Gesamtrate wurden die Abbruchgründe aufgrund von UE nach SOC und PT vollständig deskriptiv dargestellt. Für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“ werden zur Bestätigung der Robustheit der Ergebnisse die kombinierten Teilpopulation aus CLDN18.2-positiven Patienten mit $CPS < 1$ und Patienten mit unbekanntem CPS als Sensitivitätsanalyse dargestellt, siehe dazu auch Abschnitt 4.2.5.4. Dargestellt wird der finale Datenschnitt vom 12.01.2024, welcher die Studienvisiten unter Behandlung sowie Sicherheitsnachbeobachtung, Nachbeobachtungsphase, Langzeit- und Überlebensnachbeobachtung umfasst.
Quelle: (37, 39)	
Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.	

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

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

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE“ aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GLOW	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie GLOW wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. GLOW wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

Der Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE“ wurde spezifisch für das Nutzenbewertungsdossier in der mSAF-Population (CLDN18.2+, CPS < 1) ausgewertet. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung. Die mSAF-Population entspricht bezüglich Baselinecharakteristika und weiteren Merkmalen, wie Behandlungs- und Beobachtungsdauern der SAF-Population (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), so dass sich hierdurch kein erhöhtes Verzerrungspotential ergibt. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

Ein möglicher Einfluss der Nichtberücksichtigung des Anteils an CLDN18.2-positiven Patienten mit CPS < 1 im Kollektiv der Patienten mit unbekanntem PD-L1 Status wurde in einer Sensitivitätsanalyse untersucht (siehe auch Abschnitt 4.2.5.4). Da einerseits keine Hinweise auf systematische Ausfallmechanismen vorliegen, die mit spezifischen krankheitsbezogenen Patientencharakteristika im Zusammenhang stehen, sowie andererseits sich unter vollständigem Einbezug der Patienten mit unbekanntem PD-L1-Status konsistente Effekte zur Hauptanalyse (unter vollständigem Ausschluss dieser Patienten) zeigen, liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Verzerrungspotential durch Nichtberücksichtigung von Patienten mit unbekanntem CPS vor.

Aus den Studienberichten und den Publikationen ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F).

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

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Binäre Analyse)

Studie GLOW	Zolbetuximab + CAPOX	Placebo + CAPOX	Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX ^a			
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
mSAF (CLDN18.2+, CPS < 1)	26/83 (31,3)	22/87 (25,3)	1,239 [0,765; 2,005]	1,348 [0,690; 2,634]	0,060 [-0,075; 0,196]	p = 0,3820
Sensitivitätsanalyse						
CLDN18.2+, CPS < 1 / CPS unbekannt	55/173 (31,8)	40/171 (23,4)	1,359 [0,960; 1,925]	1,526 [0,947; 2,460]	0,084 [-0,010; 0,178]	p = 0,0815
Quelle: separater Anhang 4-G GLOW: Finaler Datenschnitt: 12.01.2024 Patienten mit mehrfachen Ereignissen wurden innerhalb eines UE nur einmal gezählt. a: RR und OR und zugehörige 95 %-KI basierend auf logit-Methode. Für das unstratifizierte Verfahren wurde der zweiseitige p-Wert auf der Grundlage des Chi-Quadrat-Tests oder des exakten Tests nach Fischer (wenn die n < 5 ist) angegeben. Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.						

Bis zum finalen Datenschnitt (12.01.2024) brachen in der Studie GLOW in der **mSAF-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)** 31,3 % der Patienten im Zolbetuximab-Arm vs. 25,3 % der Patienten im Kontrollarm die Behandlung aufgrund eines UE ab. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR: 1,239 (95 %-KI [0,765; 2,005]); p = 0,3820, siehe Tabelle 4-72).

Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse einschließlich der CLDN18.2-positiven Patienten mit unbekanntem CPS konnte für den Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden (RR: 1,359 (95 %-KI [0,960; 1,925]); p = 0,0815, siehe Tabelle 4-72). Die Sensitivitätsanalyse bestätigt damit die Robustheit der Ergebnisse in der Teilpopulation an CLDN18.2-positiven Patienten mit CPS < 1 (mSAF).

Eine Übersicht über alle Abbruchgründe aufgrund von UE nach SOC und PT befindet sich in Tabelle 4-73. Die häufigsten Abbruchgründe betrafen in der mSAF-Population (CPS < 1) sowohl im Zolbetuximab-Arm als auch im Kontrollarm die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (8,4 % bzw. 4,6 % der Patienten) gefolgt von der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ (8,4 % bzw. 2,3 % der Patienten).

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, mSAF-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)

Studie GLOW	Zolbetuximab + CAPOX N=83	Placebo + CAPOX N=87	Total N=170
MedDRA SOC und PT	n (%)	n (%)	n (%)
Gesamt	26 (31,3)	22 (25,3)	48 (28,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	7 (8,4)	4 (4,6)	11 (6,5)
Erbrechen	3 (3,6)	2 (2,3)	5 (2,9)
Diarrhoe	2 (2,4)	1 (1,1)	3 (1,8)
Übelkeit	1 (1,2)	1 (1,1)	2 (1,2)
Oberbauchschmerzen	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,6)
Zungenschwellung	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (0,6)
Gastrointestinale Blutung im oberen Verdauungstrakt	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (0,6)
Erkrankungen des Nervensystems	7 (8,4)	2 (2,3)	9 (5,3)
Periphere sensorische Neuropathie	3 (3,6)	1 (1,1)	4 (2,4)
Schwindel	1 (1,2)	1 (1,1)	2 (1,2)
Parästhesie	2 (2,4)	0 (0,0)	2 (1,2)
Dysästhesie	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (0,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (6,0)	2 (2,3)	7 (4,1)
Brustbeschwerden	1 (1,2)	1 (1,1)	2 (1,2)
Asthenie	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (0,6)
Tod	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (0,6)
Umwohlsein	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (0,6)
Leistungsstatus verschlechtert	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,6)
Plötzlicher Tod	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (0,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0 (0,0)	5 (5,7)	5 (2,9)
Abdominale Infektion	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,6)
Escherichia-Infektion	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,6)
Schleimhautinfektion	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,6)
Peumonie	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,6)
Septischer Schock	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0,0)	5 (5,7)	5 (2,9)

Studie GLOW	Zolbetuximab + CAPOX N=83	Placebo + CAPOX N=87	Total N=170
MedDRA SOC und PT	n (%)	n (%)	n (%)
Dyspnoe	0 (0,0)	2 (2,3)	2 (1,2)
Pleuraerguss	0 (0,0)	2 (2,3)	2 (1,2)
Akutes Atemnotsyndrom	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,6)
Lungenödem	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (2,4)	2 (2,3)	4 (2,4)
Neutropenie	2 (2,4)	2 (2,3)	4 (2,4)
Untersuchungen	3 (3,6)	1 (1,1)	4 (2,4)
Alaninaminotransferase erhöht	2 (2,4)	0 (0,0)	2 (1,2)
Bilirubin im Blut erhöht	2 (2,4)	0 (0,0)	2 (1,2)
Aspartataminotransferase erhöht	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (0,6)
Ejektionsfraktion erniedrigt	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,6)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (0,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (2,4)	2 (2,3)	4 (2,4)
verminderter Appetit	1 (1,2)	1 (1,1)	2 (1,2)
Azidose	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,6)
Hypokaliämie	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (0,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (1,2)	3 (3,4)	4 (2,4)
Akute Nierenschädigung	0 (0,0)	2 (2,3)	2 (1,2)
Cholurie	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (0,6)
Chronische Nierenerkrankung	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	3 (3,6)	1 (1,1)	4 (2,4)
Kalter Schweiß	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,6)
Pruritus	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (0,6)
Erythematöser Ausschlag	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (0,6)
Hautnekrose	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (0,6)
Herzerkrankungen	1 (1,2)	1 (1,1)	2 (1,2)
Kardiorespiratorischer Stillstand	1 (1,2)	1 (1,1)	2 (1,2)
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (2,4)	0 (0,0)	2 (1,2)
Gallensekretionsmangel	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (0,6)
Leberfunktion anomal	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (0,6)

Studie GLOW	Zolbetuximab + CAPOX N=83	Placebo + CAPOX N=87	Total N=170
MedDRA SOC und PT	n (%)	n (%)	n (%)
Ikterus	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (0,6)
Erkrankungen des Immunsystems	2 (2,4)	0 (0,0)	2 (1,2)
Anaphylaktische Reaktion	2 (2,4)	0 (0,0)	2 (1,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (2,4)	0 (0,0)	2 (1,2)
Sturz	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (0,6)
Kopfverletzung	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (0,6)
Prozedurale Komplikation	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (0,6)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0 (0,0)	2 (2,3)	2 (1,2)
Progression eines malignen Neoplasmas	0 (0,0)	2 (2,3)	2 (1,2)
Angeborene, familiäre und genetische Erkrankungen	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (0,6)
Genmutationen	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (0,6)
Gefäßerkrankungen	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (0,6)
Flush	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (0,6)
Hypotonie	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (0,6)
Quelle: separater Anhang 4-G GLOW: Finaler Datenschnitt 12.01.2024			
Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.			

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

Es wurde keine Metanalyse durchgeführt. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁹

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (zum Beispiel Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Meta-Analysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Meta-Analyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher gegebenenfalls posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (zum Beispiel wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁹ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-74 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Studie GLOW Endpunkt	Altersgruppe 1 ^a	Altersgruppe 2 ^b	Geschlecht ^c	Region ^d	Anzahl der Organe mit Metastasen ^e	Vorherige Gastrektomie ^f
Mortalität						
Gesamtüberleben	●	●	●	●	●	●
Morbidität						
Progressionsfreies Überleben	●	●	●	●	●	●
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30	○	○	○	○	○	○
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25	○	○	○	○	○	○
Symptomatik anhand des EORTC QLQ- STO22 (Nur <i>Belching</i> Subskala)	○	○	○	○	○	○
Schmerzintensität anhand der NRS	○	○	○	○	○	○
EQ-5D VAS	○	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
QoL anhand des EORTC QLQ-C30	○	○	○	○	○	○
Sicherheit						
Unerwünschte Ereignisse inkl. UE nach SOC/PT	○	○	○	○	○	○
Schwere UE inkl. schwere UE nach SOC/PT	○	○	○	○	○	○
Schwerwiegende UE inkl. SUE nach SOC/PT	○	○	○	○	○	○
Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE	○	○	○	○	○	○
Quelle: separater Anhang 4-G ●: <i>A priori</i> geplante Subgruppenanalyse. ○: <i>Post hoc</i> geplante Subgruppenanalyse. a: Altersgruppe 1 (≤ 65 Jahre, > 65 Jahre) b: Altersgruppe 2 (≤ 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) c: Geschlecht (männlich, weiblich) d: Region (Asien, Nicht-Asien) e: Anzahl der Organe mit Metastasen (0-2, ≥ 3) f: Vorherige Gastrektomie, totale oder partielle (ja, nein) Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-75 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Im Folgenden werden für die Studie GLOW die Interaktionsterme je Endpunkt für die Subgruppenanalysen und die Darstellung der Subgruppenkategorien bei statistisch signifikanten ($p < 0,05$) Interaktionstermen dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven zu den Subgruppenergebnissen finden sich im separaten Anhang 4-G.

Tabelle 4-75: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der Wirksamkeitsendpunkte – Studie GLOW, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)

Endpunkt	Altersgruppe 1	Altersgruppe 2	Geschlecht	Region	Anzahl der Organe mit Metastasen	Vorherige Gastrektomie
Mortalität						
Gesamtüberleben	0,2816	0,8961	0,7226	0,4308	0,3545	0,1791
Morbidität						
Progressionsfreies Überleben (IRC)	0,8720	0,9790	0,8461	0,4708	0,8237	0,3080
<i>Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30</i>						
Fatigue	0,1303	0,3760	0,7404	0,0414	0,7459	0,1616
Übelkeit und Erbrechen	0,9590	0,5972	0,0085	0,6921	0,5935	0,3602
Schmerz	0,6983	0,2415	0,2908	0,7592	0,6339	0,0328
Dyspnoe	0,7745	0,0184	0,8410	0,2417	0,2585	0,0799
Schlaflosigkeit	0,1379	0,9860	0,3502	0,5398	0,4866	0,3410
Appetitverlust	0,5287	0,0013	0,9985	0,9382	0,7015	0,2567
Obstipation	0,7541	0,9511	0,8051	0,5568	0,3651	0,7759
Diarrhö	0,2324	0,5418	0,1187	0,6903	0,8659	0,0648
Finanzielle Schwierigkeiten	0,9502	0,9318	0,0055	0,5202	0,5124	0,2111
<i>Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25</i>						
Dysphagie	0,6156	0,1218	0,3445	0,6363	0,5640	0,1388
Essenseinschränkungen	0,6350	0,3203	0,3676	0,1959	0,5177	0,0725
Reflux	0,8910	0,3580	0,1014	0,6045	0,1142	0,0909
Odynophagie	0,4011	0,4559	0,8052	0,0078	0,9581	0,3719
Schmerzen und Unwohlsein	0,6731	0,1563	0,5730	0,4693	0,5103	0,2836
Angstzustände	0,2606	0,9363	0,9091	0,7225	0,4328	0,0158
Essen vor anderen	0,9491	0,4326	0,1314	0,1556	0,5837	0,3534
Trockener Mund	0,7876	0,9392	0,3486	0,5785	0,2475	0,1418
Geschmacksprobleme	0,1602	0,3143	0,5207	0,9957	0,4533	0,3686
Körperbild	0,6955	0,0804	0,4432	0,2473	0,1628	0,0526
Schwierigkeiten beim Schlucken von Speichel	0,7085	0,8196	0,1497	0,9812	0,3046	0,0527

Endpunkt	Altersgruppe 1	Altersgruppe 2	Geschlecht	Region	Anzahl der Organe mit Metastasen	Vorherige Gastrektomie
Erstickungsanfälle beim Schlucken	0,4703	0,4478	0,0093	0,3279	0,8413	0,6691
Schwierigkeiten beim Husten	0,1610	0,9520	0,6170	0,3476	0,4001	0,0754
Schwierigkeiten beim Sprechen	0,7914	0,9999	0,1326	0,2096	0,5338	0,1994
Gewichtsverlust	0,2051	0,5862	0,8809	0,6754	0,2159	0,0102
Haarausfall	0,9366	n, b,	0,5184	0,0522	0,1066	n. d.
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-STO22 (Nur <i>Belching</i> Subskala)	0,3196	0,6149	0,0182	0,1496	0,0941	0,0095
Schmerzintensität anhand der NRS	0,3275	0,4963	0,8717	0,4159	0,7116	0,0838
EQ-5D VAS	0,3124	0,8763	0,1853	0,3937	0,8432	0,0406
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
<i>QoL anhand des EORTC QLQ-C30</i>						
Globaler Gesundheitsstatus	0,6508	0,6166	0,2368	0,7596	0,4622	0,0335
Körperliche Funktion	0,2667	0,2130	0,3160	0,6720	0,7889	0,1221
Rollenfunktion	0,5652	0,3823	0,1754	0,6257	0,2682	0,8158
Emotionale Funktion	0,4132	0,3525	0,4600	0,9873	0,5776	0,4206
Kognitive Funktion	0,0948	0,9871	0,2788	0,9166	0,4897	0,7641
Soziale Funktion	0,0160	0,4920	0,6790	0,2424	0,1165	0,0809
Quelle: separater Anhang 4-G GLOW: Finaler Datenschnitt 12.01.2024 Der Interaktions-p-Wert der Einzelstudien basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell mit Termen für Behandlung, Subgruppe und der Interaktion aus Subgruppe und Behandlung. Subgruppenanalysen wurden nur durchgeführt, wenn die Gesamtzahl der Ereignisse > 1 war und nicht alle Patienten ein Ereignis aufwiesen. Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.						

Tabelle 4-76: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der Verträglichkeitsendpunkte – Studie GLOW, mSAF-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)

Endpunkt	Altersgruppe 1	Altersgruppe 2	Geschlecht	Region	Anzahl der Organe mit Metastasen	Vorherige Gastrektomie
Sicherheit						
UE	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
UE nach SOC und PT						
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	0,0825	n. b.	0,8177	0,4563	0,1076	0,8422
Aszites (PT)	0,1346	n. b.	0,2920	0,2906	0,3329	0,4550
Obstipation (PT)	0,7068	0,5651	0,1082	0,3613	0,5703	0,2491
Übelkeit (PT)	0,0674	0,9968	0,8494	0,6159	0,0973	0,5860
Erbrechen (PT)	0,8280	0,6166	0,8453	0,0720	0,3436	0,7377
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	0,5589	0,4585	0,4848	0,3650	0,5065	0,1351
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	0,0379	0,1969	0,7835	0,7224	0,1596	0,1780
Schwere UE	0,3919	0,6281	0,1093	0,5111	0,2065	0,4541
Schwere UE nach SOC und PT						
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)						
Verminderter Appetit (PT)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwerwiegende UE	0,1291	0,8993	0,7120	0,7782	0,2055	0,3718
SUE nach SOC und PT						
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)						
Verminderter Appetit (PT)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE	0,8505	0,3919	0,9915	0,0948	0,0581	0,7495
Quelle: separater Anhang 4-G GLOW: Finaler Datenschnitt 12.01.2024 Der Interaktions-p-Wert der Einzelstudien basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell mit Termen für Behandlung, Subgruppe und der Interaktion aus Subgruppe und Behandlung. Subgruppenanalysen wurden nur durchgeführt, wenn die Gesamtzahl der Ereignisse > 1 war und nicht alle Patienten ein Ereignis aufwiesen. Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die drei genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den vier Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen beziehungsweise wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU Dossiers zu verweisen.

Wie im Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben, wurde bei Auftreten von Interaktions-p-Werten $< 0,05$ neben dem Gesamteffekt auch die einzelnen Subgruppenergebnisse in die Interpretation der Gesamtergebnisse einbezogen (12).

Die nachfolgenden Tabelle 4-77 bis Tabelle 4-82 stellen die detaillierten Subgruppenergebnisse mit Hinweis auf Interaktion dar. Subgruppenergebnisse ohne Hinweis auf Interaktion werden im separaten Anhang 4-G dargestellt.

Im Rahmen der durchgeführten Subgruppenanalysen wurden insgesamt 16 Hinweise für eine Interaktion beobachtet, davon 15 bei den PROs und einer bei der Sicherheit. Dabei zeigte keine Subgruppe ein konsistentes Bild über mehrere Endpunkte hinweg. Zudem zeigten sich weder beim Gesamtüberleben noch beim progressionsfreiem Überleben Hinweise für eine Interaktion. Aufgrund der Vielzahl an durchgeführten Subgruppenanalysen kann nicht ausgeschlossen werden, dass die signifikanten Interaktionstests auf das Problem des multiplen Testens zurückzuführen sind und es sich um Zufallseffekte ohne medizinische Rationale handelt.

Insgesamt kann nicht von einer relevanten Effektmodifikation durch die untersuchten Subgruppenausprägungen ausgegangen werden. Eine getrennte Betrachtung einzelner Subgruppen ist demnach nicht sachgerecht.

Tabelle 4-77: Subgruppenanalysen der Studie GLOW für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)

Studie GLOW Endpunkt	Zolbetuximab + CAPOX	Placebo + CAPOX	Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX
	n/N (%)	n/N (%)	HR ^a [95 %-KI]; p-Wert ^b
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 - Fatigue			
<i>Region</i>			
<i>Asien</i>	29/38 (76,3)	24/41 (58,5)	1,641 [0,946; 2,847]; p = 0,0656
<i>Nicht-Asien</i>	29/46 (63,0)	32/47 (68,1)	0,786 [0,472; 1,309]; p = 0,3684
p-Wert der Interaktion^c			0,0414
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen			
<i>Geschlecht</i>			
<i>Männlich</i>	34/52 (65,4)	24/46 (52,2)	1,215 [0,719; 2,053]; p = 0,4565
<i>Weiblich</i>	24/32 (75,0)	24/42 (57,1)	4,238 [2,214; 8,113]; p < 0,0001
p-Wert der Interaktion^c			0,0085
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Schmerz			
<i>Vorherige Gastrektomie (totale oder partielle)</i>			
<i>Ja</i>	17/24 (70,8)	14/22 (63,6)	1,539 [0,729; 3,247]; p = 0,2524
<i>Nein</i>	28/60 (46,7)	37/66 (56,1)	0,577 [0,349; 0,955]; p = 0,0295
p-Wert der Interaktion^c			0,0328
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe			
<i>Altersgruppe 2</i>			
<i>≤ 75 Jahre</i>	36/81 (44,4)	38/81 (46,9)	0,907 [0,575; 1,432]; p = 0,6796
<i>> 75 Jahre</i>	2/3 (66,7)	2/7 (28,6)	5,848 [0,519; 65,854]; p = 0,1070
p-Wert der Interaktion^c			0,0184
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust			
<i>Altersgruppe 2</i>			
<i>≤ 75 Jahre</i>	41/81 (50,6)	45/81 (55,6)	0,904 [0,591; 1,382]; p = 0,6460
<i>> 75 Jahre</i>	3/3 (100,0)	3/7 (42,9)	n.b.; p = 0,0101
p-Wert der Interaktion^c			0,0013

Studie GLOW Endpunkt	Zolbetuximab + CAPOX	Placebo + CAPOX	Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX
	n/N (%)	n/N (%)	HR ^a [95 %-KI]; p-Wert ^b
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten			
<i>Geschlecht</i>			
<i>Männlich</i>	19/52 (36,5)	21/46 (45,7)	0,613 [0,329; 1,143]; p = 0,1201
<i>Weiblich</i>	12/32 (37,5)	8/42 (19,0)	2,892 [1,179; 7,096]; p = 0,0154
p-Wert der Interaktion^c			0,0055
Quelle: separater Anhang 4-G GLOW: Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX. Finaler Datenschnitt: 12.01.2024 a: Die HR basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell. b: Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten log-rank Test. c: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem log-binominal-Regressionsmodell mit Termen für Behandlung, Subgruppe und der Interaktion aus Subgruppe und Behandlung. Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.			

Tabelle 4-78: Subgruppenanalysen der Studie GLOW für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25“, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)

Studie GLOW Endpunkt	Zolbetuximab + CAPOX	Placebo + CAPOX	Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX
	n/N (%)	n/N (%)	HR ^a [95 %-KI]; p-Wert ^b
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25 - Odynophagie			
<i>Region</i>			
<i>Asien</i>	22/38 (57,9)	18/41 (43,9)	1,130 [0,605; 2,111]; p = 0,7032
<i>Nicht-Asien</i>	9/46 (19,6)	24/47 (51,1)	0,279 [0,129; 0,603]; p = 0,0005
p-Wert der Interaktion^c			0,0078
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25 – Angstzustände			
<i>Vorherige Gastrektomie (totale oder partielle)</i>			
<i>Ja</i>	18/24 (75,0)	12/22 (54,5)	2,256 [1,069; 4,763]; p = 0,0294
<i>Nein</i>	26/60 (43,3)	28/66 (42,4)	0,686 [0,395; 1,192]; p = 0,1808
p-Wert der Interaktion^c			0,0158
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25 – Erstickungsanfälle beim Schlucken			
<i>Geschlecht</i>			
<i>Männlich</i>	15/52 (28,8)	16/46 (34,8)	0,559 [0,275; 1,138]; p = 0,1068
<i>Weiblich</i>	11/32 (34,4)	7/42 (16,7)	2,744 [1,059; 7,107]; p = 0,0302
p-Wert der Interaktion^c			0,0093
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25 – Gewichtsverlust			
<i>Vorherige Gastrektomie (totale oder partielle)</i>			
<i>Ja</i>	17/24 (70,8)	9/22 (40,9)	2,001 [0,887; 4,515]; p = 0,0845
<i>Nein</i>	21/60 (35,0)	27/66 (40,9)	0,598 [0,332; 1,075]; p = 0,0844
p-Wert der Interaktion^c			0,0102
Quelle: separater Anhang 4-G			
GLOW: Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX. Finaler Datenschnitt: 12.01.2024			
a: Die HR basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell.			
b: Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten log-rank Test.			
c: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem log-binominal-Regressionsmodell mit Termen für Behandlung, Subgruppe und der Interaktion aus Subgruppe und Behandlung.			
Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.			

Tabelle 4-79: Subgruppenanalysen der Studie GLOW für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-STO22 – *Belching* Subskala“, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)

Studie GLOW	Zolbetuximab + CAPOX	Placebo + CAPOX	Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX
	n/N (%)	n/N (%)	HR ^a [95 %-KI]; p-Wert ^b
Geschlecht			
Männlich	24/52 (46,2)	25/46 (54,3)	0,644 [0,367; 1,128]; p = 0,1244
Weiblich	14/32 (43,8)	13/42 (31,0)	2,049 [0,958; 4,383]; p = 0,0564
p-Wert der Interaktion^c			0,0182
Vorherige Gastrektomie (totale oder partielle)			
Ja	17/24 (70,8)	9/22 (40,9)	2,324 [1,019; 5,304]; p = 0,0388
Nein	21/60 (35,0)	29/66 (43,9)	0,693 [0,393; 1,223]; p = 0,2076
p-Wert der Interaktion^c			0,0095
Quelle: separater Anhang 4-G GLOW: Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX. Finaler Datenschnitt: 12.01.2024 a: Die HR basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell. b: Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten log-rank Test. c: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem log-binominal-Regressionsmodell mit Termen für Behandlung, Subgruppe und der Interaktion aus Subgruppe und Behandlung. Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.			

Tabelle 4-80: Subgruppenanalysen der Studie GLOW für den Endpunkt „EQ-5D VAS“, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)

Studie GLOW	Zolbetuximab + CAPOX	Placebo + CAPOX	Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX
	n/N (%)	n/N (%)	HR ^a [95 %-KI]; p-Wert ^b
<i>Vorherige Gastrektomie (totale oder partielle)</i>			
<i>Ja</i>	13/24 (54,2)	8/22 (36,4)	1,891 [0,751; 4,764]; p = 0,1719
<i>Nein</i>	19/60 (31,7)	27/66 (40,9)	0,562 [0,309; 1,024]; p = 0,0569
p-Wert der Interaktion^c			0,0406
Quelle: separater Anhang 4-G GLOW: Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX. Finaler Datenschnitt: 12.01.2024 a: Die HR basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell. b: Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten log-rank Test. c: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem log-binominal-Regressionsmodell mit Termen für Behandlung, Subgruppe und der Interaktion aus Subgruppe und Behandlung. Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.			

Tabelle 4-81: Subgruppenanalysen der Studie GLOW für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“, mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)

Studie GLOW Endpunkt	Zolbetuximab + CAPOX	Placebo + CAPOX	Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX
	n/N (%)	n/N (%)	HR ^a [95 %-KI]; p-Wert ^b
QoL anhand des EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus			
<i>Vorherige Gastrektomie (totale oder partielle)</i>			
<i>Ja</i>	14/24 (58,3)	11/22 (50,0)	1,883 [0,834; 4,250]; p = 0,1201
<i>Nein</i>	33/60 (55,0)	35/66 (53,0)	0,697 [0,427; 1,138]; p = 0,1527
p-Wert der Interaktion^c			0,0335
QoL anhand des EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion			
<i>Altersgruppe 1</i>			
<i>≤ 65 Jahre</i>	32/60 (53,3)	38/60 (63,3)	0,712 [0,442; 1,147]; p = 0,1704
<i>> 65 Jahre</i>	15/24 (62,5)	9/28 (32,1)	2,351 [1,024; 5,398]; p = 0,0382
p-Wert der Interaktion^c			0,0160
Quelle: separater Anhang 4-G GLOW: Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX. Finaler Datenschnitt: 12.01.2024 a: Die HR basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell. b: Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten log-rank Test. c: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem log-binominal-Regressionsmodell mit Termen für Behandlung, Subgruppe und der Interaktion aus Subgruppe und Behandlung. Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.			

Tabelle 4-82: Subgruppenanalysen der Studie GLOW für den Endpunkt „UE nach SOC und PT“, mSAF-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)

Endpunkt Studie GLOW	Zolbetuximab + CAPOX	Placebo + CAPOX	Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX
	n/N (%)	n/N (%)	RR ^a [95 %-KI]; p-Wert ^b
UE nach SOC und PT - Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
<i>Altersgruppe 1</i>			
≤ 65 Jahre	8/59 (13,6)	3/59 (5,1)	2,667 [0,744; 9,561]; 0,2040
> 65 Jahre	8/24 (33,3)	0/28 (0,0)	19,720 [1,197; 324,79]; 0,0010
p-Wert der Interaktion			0,0379
Quelle: separater Anhang 4-G GLOW: Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX. Finaler Datenschnitt: 12.01.2024 a: Das RR wurde mit der logit-Methode geschätzt, mit Nullzellenkorrektur. b: Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Chi-Quadrat-Test bzw. dem exakten Test nach Fisher (wenn n<5). Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem log-binominal-Regressionsmodell mit Termen für Behandlung, Subgruppe und der Interaktion aus Subgruppe und Behandlung. Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.			

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Einbeziehungsweise Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Sofern Informationen zu den Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus indirekten Vergleichen im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-83: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-84: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
et cetera	et cetera	et cetera	et cetera		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-85: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch/niedrig>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein>	<hoch/niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-19 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-87: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung meta-analytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Sofern Informationen zu den Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-88: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-21 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-89: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-90: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-91: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-24 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- beziehungsweise des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossier zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind, im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Sofern Angaben zu den Charakteristika der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Angaben zu den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-92: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-93: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Zur erneuten Nutzenbewertung nach Überschreitung der 30 Millionen-Euro Umsatzschwelle wird primär die Studie GLOW (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen und basierend auf der Festlegung der zVT durch den G-BA Teilpopulationen, basierend auf dem PD-L1-Status, gebildet. Auf das Ergebnis der initialen Nutzenbewertung zur gesamten Zulassungspopulation basierend auf der Meta-Analyse der RCTs GLOW und SPOTLIGHT wird im Abschnitt 4.1 und 4.4.2 hingewiesen.

Bei der Studie GLOW handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte multizentrische Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Zolbetuximab in Kombination mit einer Fluoropyrimidin und Platin-haltigen Chemotherapie gegenüber einer Fluoropyrimidin und Platin-haltigen Chemotherapie (Placebo + CAPOX [Capecitabin + Oxaliplatin]) im Rahmen einer Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-negativem, CLDN18.2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, untersucht wurde. Das Chemotherapieregime CAPOX ist in Deutschland zugelassen und wurde vom G-BA als eine der zVTen bestimmt. Maßgeblich ist der finale Datenschnitt (finale OS-Analyse) vom 12.01.2024.

Gemäß der VerfO des G-BA entspricht die Studie GLOW der Evidenzstufe Ib (11). Das Verzerrungspotenzial wurde als niedrig eingestuft, so dass die Studienqualität als „hoch“ zu beurteilen ist (siehe Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.2).

Auf Endpunktebene ergibt sich für alle Endpunkte ein niedriges Verzerrungspotential. Die Ergebnissicherheit wird folglich als hoch eingeschätzt.

Supportive OS-Ergebnisse der Studie SPOTLIGHT bestätigen die Robustheit der Ergebnisse der Studie GLOW und stützen dadurch die Ergebnissicherheit.

Auf Basis der Studie GLOW und der Sensitivitätsanalysen kann insgesamt ein „Hinweis“ auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden

Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, das heißt, beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Zolbetuximab (VYLOY™) ist in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-haltiger Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ angezeigt, deren Tumore CLDN18.2 positiv sind.

Zolbetuximab wurde seitens der Europäischen Kommission am 19.09.2024 zugelassen und mit Bestätigung der ODD als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens eingestuft (1). Im Rahmen der initialen Nutzenbewertung mit Beschluss vom 17.04.2025 wurde Zolbetuximab durch den G-BA mit einem Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen bewertet.

Mit Schreiben vom 12.02.2026 hat der G-BA Astellas zur Einreichung eines Dossiers nach Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzschwelle auf Basis der Verfahrensordnung (VerfO) Kapitel 5 § 12 Nummer 2 aufgefordert.

Bewertung der Gesamtpopulation

Die Zulassung von Zolbetuximab erfolgte auf Basis der beiden randomisierten kontrollierten Studien GLOW und SPOTLIGHT. Aufgrund dieser für eine ODD sehr umfangreichen Datenlage sprach der G-BA im Erstverfahren einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für die Gesamtindikation aus. Die im Rahmen der Erstbewertung herangezogene Evidenz ist aus Sicht von Astellas weiterhin gültig. Die vom G-BA für die erneute Nutzenbewertung

festgelegte Aufteilung der Indikation anhand eines PD-L1-basierten-Trennwerts ($CPS < 1$ vs. $CPS \geq 1$) und die damit einhergehende hierarchische Einordnung der PD-L1 über der CLDN18.2-Expression steht nicht im Einklang mit der vorliegenden Evidenz, nationalen und europäischen Leitlinienempfehlungen sowie der klinischen Praxis.

Durch die Einführung zielgerichteter Therapieverfahren beim fortgeschrittenen Magenkarzinom haben sich für die betroffenen Patienten neue Perspektiven eröffnet. Die Erstellung des biogenetischen Profils sollte vor Behandlungsbeginn erfolgen und umfasst gleichermaßen die Expression von CLDN18.2, PD-L1 und anderen Biomarkern. Die Therapiealgorithmen der deutschen S3-Leitlinie und der Leitlinie DGHO sowie die ESMO *Living Guideline* stellen die zu den aktuell verfügbaren zielgerichteten Therapieansätzen gehörenden Biomarkerprofile gleichwertig nebeneinander (siehe Abschnitt 3.1.2 des Moduls 3A).

Die optimale Therapiestrategie bei Patienten, bei denen CLDN18.2 und PD-L1 parallel auftreten, ist bislang unklar. Für die vom G-BA festgelegte Aufteilung liegt keine Evidenz hinsichtlich eines Vorteils von Immuntherapien spezifisch bei CLDN18.2-positiven Patienten vor. Ferner wurde die Zulassung von Zolbetuximab unabhängig von der PD-L1-Expression ausgesprochen. In der klinischen Praxis zeigt sich, dass Zolbetuximab einen therapeutischen Bedarf für die gesamte Population im Indikationsgebiet adressiert.

Entsprechend vertritt Astellas die Position, dass die im Erstverfahren bewertete Evidenz für die Gesamtindikation weiterhin maßgeblich zur Bewertung des Zusatznutzens von Zolbetuximab und in der Folge die Erstbewertung weiterhin gültig ist. In den Abschnitten 4.1 und 4.4 wird daher auf die Ergebnisse der Zulassungspopulation analog zum Erstverfahren hingewiesen. Eine zusammenfassende Übersicht der Ergebnisse der Zulassungspopulation ist in Tabelle 4-94 dargestellt. In der Gesamtschau zeigen die Ergebnisse der Meta-Analyse aus SPOTLIGHT und GLOW einen statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben für die gesamte Zulassungspopulation (AD = +2,7 Monate, HR: 0,774 (95 %-KI [0,672; 0,892]); $p = 0,0004$) bei einem im Kontext der Schwere der Erkrankung vertretbarem Sicherheitsprofil. Für detailliertere Ergebnisse zur Zulassungspopulation wird auf das Erstverfahren und die dortige umfangreiche Datenpräsentation verwiesen (2).

Tabelle 4-94: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Meta-Analyse der aus Sicht von Astellas relevanten ITT-Population aus SPOTLIGHT + GLOW zum Gesamtüberleben, progressionsfreien Überleben und unerwünschten Ereignissen

Studien GLOW+SPOTLIGHT	Zolbetuximab + Chemotherapie	Placebo + Chemotherapie	Zolbetuximab + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie
ITT-Population	n/N (%) Median (Monate)	n/N (%) Median (Monate)	Behandlungseffekte ^a Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
OS	377/537 (70,2) 16,4	424/535 (79,3) 13,7	HR: 0,774 [0,672; 0,892], p = 0,0004 +2,7 Monate
PFS (IRC)	312/537 (58,1)	369/535 (69,0)	HR: 0,712 [0,610; 0,831], p < 0,0001
Schwerwiegende UE	256/533 (48,0)	255/527 (48,4)	RR: 0,997 [0,883; 1,126], p = 0,9605
Schwere UE	430/533 (80,7)	394/527 (74,8)	RR: 1,099 [1,033; 1,170], p = 0,0028
Abbruch d. Studienmedikation aufgrund UE ^b	206/533 (38,6)	171/527 (32,4)	RR: 1,192 [1,014; 1,400], p = 0,0331 HR: 1,217 [0,992; 1,493], p = 0,0597
Quelle: (2) GLOW: Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX. Finaler Datenschnitt 12.01.2024 SPOTLIGHT: Zolbetuximab + mFOLFOX6 vs. Placebo + mFOLFOX6. Finaler Datenschnitt: 08.09.2023 Dargestellte Ergebnisse basierend auf gepoolter Analyse der individuellen Patientendaten. In den Analysemodellen wurde zusätzlich für Studie adjustiert. a: Ereigniszeitanalyse: Hazard Ratio; Sicherheit: Relatives Risiko. Angaben zu Effektschätzern jeweils samt zugehöriger 95 %-Konfidenzintervalle und p-Werte. Medianes Überleben in Monaten. b: Ergebnisse zu Therapieabbrüchen aufgrund von UE sollten vor dem Hintergrund patientenindividueller Beobachtungszeiten und konkurrierender Risiken eingeordnet werden. Es werden daher zusätzlich Ergebnisse aus einer Ereigniszeitanalyse herangezogen. Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.			

Bewertung nach Teilpopulationen

Entsprechend den Vorgaben des G-BA im Beratungsgespräch vom 22.08.2025 werden im Folgenden Teilpopulationen anhand eines PD-L1-basierten-Trennwerts (CPS < 1 vs. CPS ≥ 1) untersucht:

- Fragestellung a1) (CLDN18.2-positive Patienten mit CPS < 1): Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens für Zolbetuximab gegenüber einer vom G-BA definierten Kombinationschemotherapie bei erwachsenen Patienten im AWG mit CPS < 1.
- Fragestellung a2) (CLDN18.2-positive Patienten mit CPS ≥ 1): Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens für Zolbetuximab gegenüber Nivolumab (CPS ≥ 5) oder Pembrolizumab, jeweils in Kombination mit einer Chemotherapie, bei erwachsenen Patienten im AWG mit CPS ≥ 1.

Für die Fragestellung a1) zur **Teilpopulation von CLDN18.2-positiven Patienten mit CPS < 1** liegen die Zulassungsstudien GLOW und SPOTLIGHT vor. Die Studie GLOW ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte doppelblinde Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit von Zolbetuximab in Kombination mit CAPOX im Vergleich zu Placebo in Kombination mit CAPOX als Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN18.2-positiv sind, untersucht. Zur Ableitung des Zusatznutzens wird der finale Datenschnitt vom 12.01.2024 herangezogen. Die zVT für die Teilpopulation mit CPS < 1 ist in der Zulassungsstudie GLOW als Placebo + CAPOX operationalisiert.

Die Studie SPOTLIGHT ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte doppelblinde Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit von Zolbetuximab in Kombination mit mFOLFOX6 (5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure) im Vergleich zu Placebo in Kombination mit mFOLFOX6 im vorliegenden AWG untersucht. Das Chemotherapieregime mFOLFOX6 wurde seitens G-BA nicht als zVT bestimmt, jedoch werden die Ergebnisse der entsprechenden Teilpopulation von CLDN18.2-positiven Patienten mit CPS < 1 der Studie SPOTLIGHT (finaler Datenschnitt vom 08.09.2023) sowie der Meta-Analyse der Studien GLOW und SPOTLIGHT aufgrund ihrer klinischen Relevanz und zur Einordnung des Effekts beim Gesamtüberleben ergänzend dargestellt.

Für die vom G-BA definierte Teilpopulation a1) wird im Folgenden die modifizierte ITT-Population (mITT) der CLDN18.2-positiven Patienten mit CPS < 1 der Studie GLOW dargestellt.

Für die Fragestellung a2) zur **Teilpopulation von CLDN18.2-positiven Patienten mit einem CPS ≥ 1** liegen keine nutzenbewertungsrelevanten Daten gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT vor. Durch die Zulassung ist der medizinische Nutzen jedoch unabhängig vom CPS-Status nachgewiesen. Zolbetuximab leistet einen relevanten Beitrag zur Versorgung und Adressierung des therapeutischen Bedarfs in der gesamten Zulassungspopulation.

In Tabelle 4-96 werden die Ergebnisse, die zur Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen wurden, sowie die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens zusammengefasst.

Tabelle 4-95: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens patientenrelevanter Endpunkte für die Teilpopulation **CLDN18.2-positiver Patienten mit CPS < 1**

Studie Population	Zolbetuximab + Chemotherapie	Placebo + Chemotherapie	Zolbetuximab + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie	Ausmaß des Zusatz- nutzens
	n/N (%) Median ^a Monate	n/N (%) Median ^a Monate	Behandlungseffekte Effektschätzer ^{b,c} [95%-KI]; p-Wert	
Mortalität				
Gesamtüberleben				
GLOW mITT (CPS < 1)	54/84 (64,3) 15,5 [11,8; 19,3]	67/88 (76,1) 12,1 [7,8; 15,4]	HR: 0,680 [0,467; 0,990]; p = 0,0451 AD: + 3,4 Monate	Hinweis auf einen beträcht- lichen Zusatz- nutzen
Sensitivitätsanalysen und ergänzende Analysen zum Gesamtüberleben				
GLOW: CPS < 1 / CPS unbekannt ^d	119/174 (68,4) 14,4 [12,0; 17,1]	137/173 (79,2) 11,5 [9,1; 13,9]	HR: 0,719 [0,558; 0,928]; p = 0,0112 AD: + 2,9 Monate	
MA ^e GLOW + SPOTLIGHT mITT (CPS < 1)	132/201 (65,7) 17,3 [15,5; 19,8]	165/212 (77,8) 14,1 [12,1; 15,8]	HR: 0,709 [0,559; 0,900]; p = 0,0047 AD: +3,1 Monate	
Sensitivitätsanalyse zum Gesamtüberleben im klinischen Versorgungsalltag: REI-Analysen ^f				
GLOW mITT (CPS < 1)	REI-Analysen bestätigen die Robustheit des klinisch relevanten Vorteils im Gesamtüberleben durch Zolbetuximab mit einer Reduktion des Sterberisikos von 37–38 % sowie einem medianen Überlebensvorteil von 3,4–4,3 Monaten.			
Sensitivitätsanalyse zum Gesamtüberleben im klinischen Versorgungsalltag: Steroid-Behandlung				
GLOW mITT (CPS < 1)	38/59 (64,4) 16,5 [12,00; 23,00]	41/50 (82,0) 9,2 [7,2; 13,7]	HR: 0,549 [0,339; 0,889]; p = 0,0143 AD: + 7,2 Monate	
Morbidität				
Progressionsfreies Überleben (IRC)				
mITT (CPS < 1)	50/84 (59,5) 8,8 [7,0; 12,0]	62/88 (70,5) 7,3 [6,1; 8,5]	HR: 0,686 [0,460; 1,021] p = 0,0628	Zusatz- nutzen nicht belegt
Sensitivitätsanalyse zum PFS – Prüfarzt-basierte Auswertung				
mITT (CPS < 1)	57/84 (67,9) 8,4 [6,3; 10,4]	75/88 (85,2) 5,7 [4,2; 7,3]	HR: 0,621 [0,428; 0,902] p = 0,0120	
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OG25, EORTC QLQ-STO22, Schmerzintensität anhand NRS und EQ-5D VAS				
Für die Symptomskalen der patientenberichteten Instrumente zeigten sich in der Gesamtschau keine klinisch relevanten Unterschiede. Ein statistisch signifikanter Nachteil der Ereigniszeitanalyse zu Übelkeit und Erbrechen trat nur zu Beginn der Behandlung auf und war unter Berücksichtigung der durchgeführten MMRM-Analysen für den betrachteten Beobachtungszeitraum nicht von klinischer Relevanz. Im Hinblick auf den Gesundheitszustand zeigte sich ein numerischer Vorteil unter Zolbetuximab (HR: 0,811 (95 %-KI [0,490; 1,345]), p = 0,4183; mediane Zeit bis zur Verschlechterung 13,9 Monate vs. 6,5 Monate).				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30				
Keine statistisch signifikanten bzw. klinisch relevanten Unterschiede. Insgesamt konnte die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter Zolbetuximab + Chemotherapie gegenüber Placebo + Chemotherapie aufrechterhalten werden.				Zusatz- nutzen nicht belegt

Studie Population	Zolbetuximab + Chemotherapie	Placebo + Chemotherapie	Zolbetuximab + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie	Ausmaß des Zusatz- nutzens
	n/N (%) Median ^a Monate	n/N (%) Median ^a Monate	Behandlungseffekte Effektschätzer ^{b,c} [95%-KI]; p-Wert	
Sicherheit (mSAF [CPS < 1])				
Schwere UE	64/83 (77,1)	57/87 (65,5)	RR: 1,177 [0,971; 1,426] p = 0,0953	Zusatz- nutzen nicht belegt
Verminderter Appetit (PT)	5/83 (6,0)	0/87 (0,0)	RR: 11,524 [0,647; 205,20] p = 0,0260	
SUE	45/83 (54,2)	45/87 (51,7)	RR: 1,048 [0,790; 1,392] p = 0,7448	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	5/83 (6,0)	0/87 (0,0)	RR: 11,524 [0,647; 205,20] p = 0,0260	
Verminderter Appetit (PT)	5/83 (6,0)	0/87 (0,0)	RR: 11,524 [0,647; 205,20] p = 0,0260	
Abbrüche aufgrund UE	26/83 (31,3)	22/87 (25,3)	RR: 1,239 [0,765; 2,005] p = 0,3820	
Quelle: separater Anhang 4-G GLOW: Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX. Finaler Datenschnitt 12.01.2024 SPOTLIGHT: Zolbetuximab + mFOLFOX6 vs. Placebo + mFOLFOX6. Finaler Datenschnitt: 08.09.2023 a: Mediane basierend auf der Brookmeyer-Crowley Methode b: GLOW und SPOTLIGHT: HR und 95 %-KI basierend auf stratifiziertem (Region [Asien vs. nicht-Asien], Anzahl der Organe mit Metastasen [0-2 vs. ≥ 3] und vorherige Gastrektomie [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test. c: RR und zugehörige 95 %-KI basierend auf logit-Methode. p-Wert auf der Grundlage der Chi-Quadrat-Statistik d: Basierend auf der Festlegung der zVT durch den G-BA wurde die Analysepopulation der Studie GLOW eingeschränkt auf Patienten mit CPS < 1 (mITT-Population; Hauptanalyse). Aufgrund regulatorischer Vorgaben in Asien wurde bei 175 von 507 Patienten der PD-L1-Status nicht erhoben. Um die Robustheit der Ergebnisse der Hauptanalyse einzuschätzen, wurde die Teilpopulation der Patienten mit CPS < 1 und Patienten mit unbekanntem CPS ebenfalls bezüglich Mortalität und Sicherheitsendpunkte im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse untersucht. e: Ergebnisse der Meta-Analyse basierend auf gepoolter Analyse der individuellen Patientendaten. In den Analysemodellen wurde zusätzlich für Studie adjustiert. f: In REI-Analysen wurde untersucht, welcher Effekt im Gesamtüberleben erwartbar wäre, wenn Dosisunterbrechungen bzw. Therapieabbrüche aufgrund von Übelkeit und Erbrechen minimiert würden (Details siehe Abschnitt 4.2.5.4) Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.				

Fragestellung a1) (mITT-Population der CLDN18.2-positiven Patienten mit CPS < 1):***Gesamt mortalität***

Das Anwendungsgebiet ist insgesamt durch eine äußerst ungünstige Prognose und einen hohen ungedeckten medizinischen Bedarf gekennzeichnet, da die Erkrankung insbesondere in diesem fortgeschrittenen Stadium mit einer deutlich begrenzten Überlebensdauer, einem häufig rasch progredienten Krankheitsverlauf mit hoher Symptomlast sowie insgesamt eingeschränkten therapeutischen Optionen einhergeht.

Eine Verlängerung des OS stellt für diese Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Magenkarzinoms oder Karzinoms des GEJ deshalb den Endpunkt mit der höchsten Patientenrelevanz dar.

Das mediane OS der CLDN18.2-positiven Patienten mit CPS < 1 in der Studie GLOW beträgt 15,5 Monate vs. 12,1 Monate, was einem Unterschied im medianen Überleben von 3,4 Monaten zugunsten von Zolbetuximab entspricht. Gegenüber der Kombinationschemotherapie CAPOX konnte durch Zolbetuximab das Sterberisiko statistisch signifikant um 32 % reduziert werden (HR: 0,680 (95 %-KI [0,467; 0,990]); p = 0,0451). Weiterhin waren die Überlebensraten unter Zolbetuximab deutlich erhöht (24 Monate: 32 % vs. 20 %, 36 Monate: 23 % vs. 12 %), sodass ein relevant höherer Anteil an Patienten unter der Behandlung mit Zolbetuximab von einem Überleben von zwei oder sogar drei Jahren in dieser schwierigen Therapiesituation profitieren kann. Sensitivitäts- und ergänzende Analysen bestätigen den statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt im Gesamtüberleben.

Entsprechend den Anforderungen der frühen Nutzenbewertung ist die Population in der vorliegenden Fragestellung (CLDN18.2-positive Patienten mit CPS < 1) drastisch reduziert. Die Teilpopulation in der Studie GLOW entspricht nur 16 % (172 von 1.072 Patienten) der relevanten Evidenz für die Zulassung (GLOW+SPOTLIGHT, Gesamtpopulation). Vor diesem Hintergrund ist der Effekt zum OS mit einem HR von 0,680 (vs. HR: 0,774 in der Zulassungspopulation aus der Erstbewertung) und gestützt durch die Sensitivitätsanalysen als sehr robust und stark einzuordnen.

Fazit zur Mortalität:

Das Magenkarzinom hat eine schlechte Überlebensprognose und die Patienten im AWG befinden sich in einer palliativen Therapiesituation. Aufgrund der Verlängerung der Überlebensdauer sowie der deutlich erhöhten Überlebensraten gegenüber CAPOX liegt eine bisher nicht erreichte klinisch hochrelevante Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch Zolbetuximab vor. Daraus ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Gegenüber der Kombinationschemotherapie CAPOX zeigte sich im Progressionsfreien Überleben (Bewertung durch IRC) ein positiver Trend (Reduktion des Risikos einer Progression oder des Todes um 31 % (HR: 0,686 (95 %-KI [0,460; 1,021]); $p = 0,0628$). Die Analyse der Bewertung durch den Prüfarzt (HR: 0,621 (95 %-KI [0,428; 0,902]); $p = 0,0120$) sowie die Sensitivitätsanalyse der CLDN18.2-positiven Patienten mit CPS < 1 oder mit unbekanntem CPS (HR: 0,668 (95 %-KI [0,509; 0,877]); $p = 0,0036$) ergaben einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Zolbetuximab im Einklang mit den Ergebnissen aus dem Erstverfahren (HR: 0,712 (95 %-KI [0,610; 0,831]); $p < 0,0001$).

Symptomatik anhand von patientenberichteten Fragebögen

Für die Symptomskalen der patientenberichteten Instrumente zeigten sich in der Gesamtschau keine klinisch relevanten Unterschiede. Ein statistisch signifikanter Nachteil bei der Ereigniszeitanalyse zu Übelkeit und Erbrechen trat insbesondere zu Beginn der Behandlung auf (Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX, mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung, 1,5 Monate vs. 3,6 Monate, HR: 2,018 (95 %-KI [1,319; 3,088]); $p = 0,0008$). Unter Berücksichtigung der durchgeführten MMRM-Analysen für den betrachteten Beobachtungszeitraum war der Unterschied nicht von klinischer Relevanz (Hedges'g: 0,33 (95 %-KI [0,00; 0,67])). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands anhand der EQ-5D-VAS konnte durch Zolbetuximab mehr als verdoppelt werden (Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX, Zeit bis zur ersten Verschlechterung, 13,9 Monate vs. 6,5 Monate). Der Unterschied war numerisch vorteilhaft zugunsten von Zolbetuximab (HR: 0,811 (95 %-KI [0,490; 1,345]); $p = 0,4183$).

Fazit zur Morbidität:

Für die Nutzendimension Morbidität ist der **Zusatznutzen nicht belegt**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

In den Ereigniszeitanalysen ergaben sich keine statistisch signifikanten bzw. klinisch relevanten Unterschiede in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Ergänzende Analysen unter Verwendung von MMRM unter Berücksichtigung des betrachteten Beobachtungszeitraums zeigen, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität auch unter der zusätzlichen Therapie mit Zolbetuximab und der dadurch erreichten Verlängerung der Überlebenszeit erhalten bleibt.

Fazit zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität:

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

Lebensqualität durch die zusätzliche Therapie mit Zolbetuximab über den betrachteten Beobachtungszeitraum aufrechterhalten werden.

Für die Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität ist der **Zusatznutzen nicht belegt**.

Sicherheit

In den Gesamtraten (UE jeglichen Grades, schwere UE, SUE, Therapieabbruch aufgrund von UE) lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Bei differenzierter Betrachtung auf SOC und PT-Ebene zeigten sich lediglich drei Nachteile unter Zolbetuximab hinsichtlich des PT „verminderter Appetit“ (schwer und schwerwiegend) sowie der SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ (schwerwiegend). Bei allen drei Ereignissen ist das absolute Risiko mit einer Häufigkeit von 5 (6,0 %) vs. 0 Patienten mit Ereignis jedoch als gering einzustufen. Demnach stellen diese das in der Gesamtschau vergleichbare Sicherheitsprofil unter Hinzunahme von Zolbetuximab zur Kombinationschemotherapie nicht infrage.

Fazit zur Sicherheit:

Die Mehrheit der aufgetretenen Nebenwirkungen spiegelt das bereits bekannte Nebenwirkungsprofil der eingesetzten Chemotherapien wider. Durch die zusätzliche Gabe von Zolbetuximab wird jedoch die Komplexität des Nebenwirkungsprofils durch die Kombination nicht zusätzlich gesteigert. In der Fachinformation sind ein erhöhtes Auftreten von Übelkeit und Erbrechen dokumentiert, die sich mit antiemetischer Prophylaxe mildern oder sogar verhindern lassen können. In der relevanten Teilpopulation der CLDN18.2-positiven Patienten mit CPS < 1 zeigen sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Unter Abwägung der beobachteten Effekte, insbesondere unter Berücksichtigung der fehlenden statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Gesamtraten an schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3), SUE und Therapieabbrüchen aufgrund von UE in der Teilpopulation a1), sowie trotz der Tatsache, dass Zolbetuximab zusätzlich gegeben wird, ergibt sich insgesamt für die Nutzenbewertung kein fazitrelevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Der **Zusatznutzen** in der Nutzenkategorie Sicherheit ist **nicht belegt**.

Subgruppenebene

Für die Studie GLOW wurden die vom G-BA in der Modulvorlage geforderten Subgruppenanalysen analysiert und dargestellt. Es liegen keine relevanten Effektmodifikationen vor. Die vollständigen Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen befinden sich im separaten Anhang 4-G.

Fragestellung a2) (Teilpopulation mit CPS ≥ 1)

Für die vom G-BA definierte Fragestellung liegen keine nutzenbewertungsrelevanten Daten vor. Ungeachtet dessen liegt der Zulassung von Zolbetuximab CLDN18.2 als relevanter Biomarker zur Therapieentscheidung zugrunde. Die Wirksamkeit wurde für die ganze Zulassungspopulation nachgewiesen und im Rahmen des Orphan-Dossiers dargelegt. Diese hat weiterhin ihre Gültigkeit, da sich auch in der klinischen Praxis ein relevanter Beitrag zur Versorgung und der Adressierung des therapeutischen Bedarfs für die gesamte Zulassungspopulation durch Zolbetuximab zeigt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Patienten im Anwendungsgebiet haben eine schlechte Prognose und einen hohen Bedarf an innovativen therapeutischen Optionen. Im Vergleich zu Patientinnen mit HER2-positiven Tumoren sind die Behandlungsoptionen für Patienten mit HER2-negativen Tumoren deutlich limitiert. Mit CLDN18.2 wurde ein Biomarker identifiziert, durch den für Patienten mit einem HER2-negativen Magenkarzinom ein deutlicher Therapiefortschritt möglich gemacht worden ist.

Zolbetuximab stellt seit Zulassung am 19.09.2024 weiterhin die erste und einzige hochspezifische auf Magenkarzinom-Zellen abzielende Biomarker-basierte Therapie für Patienten mit HER2-negativem, CLDN18.2-positivem Adenokarzinom des Magens und des GEJ dar. Durch die zielgerichtete Behandlung mit Zolbetuximab wird erstmalig der hohe medizinische Bedarf unabhängig von der PD-L1-Expression adressiert.

Zur erneuten Nutzenbewertung nach Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzschwelle wird primär die Studie GLOW (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024) zur Ableitung des Zusatznutzens bei CLDN18.2-positiven Patienten mit CPS < 1 gemäß der Festlegung der zVT durch den G-BA herangezogen. Basierend auf der Aussagekraft der Nachweise der Zulassungsstudie GLOW wird der Zusatznutzen mit der Aussagesicherheit „Hinweis“ abgeleitet.

Zolbetuximab zeigt für **CLDN18.2-positive Patienten mit einem CPS < 1** (Fragestellung a1) folgende klinisch hochrelevante und patientenrelevante Vorteile:

- Eine statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos um 32 % in der therapeutisch schwierigen palliativen Therapiesituation des fortgeschrittenen Magenkarzinoms mit einer Verlängerung des medianen OS um 3,4 Monate. Gleichzeitig wies ein deutlich höherer Anteil an Patienten unter Zolbetuximab ein längerfristiges Überleben von zwei oder drei Jahren im Vergleich zur Chemotherapie auf (Überlebensraten: 24 Monate: 32 % vs. 20 %, 36 Monate: 23 % vs. 12 %). Vor dem Hintergrund der insgesamt ungünstigen Prognose des fortgeschrittenen Magenkarzinoms, eines häufig rasch progredienten Krankheitsverlaufs sowie der begrenzten therapeutischen Optionen in nachfolgenden Therapielinien kommt der Chance auf ein längerfristiges Überleben unter der Kombination aus Zolbetuximab und Chemotherapie eine besondere hohe

klinische Bedeutung zu. Es liegt eine große Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor. Die Robustheit der Ergebnisse zum Gesamtüberleben wurden durch verschiedene Sensitivitäts- und ergänzende Analysen bestätigt.

- Eine Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Kombination mit einem handhabbaren Nebenwirkungsprofil, womit ein maßgebliches Therapieziel in dieser schwierigen Indikation erreicht wird. Die auftretenden unerwünschten Ereignisse sind im AWG bereits bekannt sowie therapeutisch managebar, und waren im Studienverlauf überwiegend temporär.

Aufgrund der klinisch relevanten Vorteile im Gesamtüberleben bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Kontrolle der Krankheitssymptome sowie einem therapeutisch manageablem Sicherheitsprofil lässt sich für die CLDN18.2-positive Patienten mit CPS < 1 (Fragestellung a1) insgesamt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-96: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Teilpopulation a1: Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN18.2-positiv sind und eine PD-L1-Expression < 1 (CPS) aufweisen	Beträchtlich
Teilpopulation a2: Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN18.2-positiv sind und eine PD-L1-Expression ≥ 1 (CPS) aufweisen	Zusatznutzen nicht belegt ^a
a: Patientenrelevanter Zusatznutzen, der aus formalen Gründen nicht beurteilbar ist. Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien beziehungsweise Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²⁰, Molenberghs 2010²¹).

Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten STE (Burzykowski 2006²²) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²³) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- gegebenenfalls Untersuchungen zur Übertragbarkeit

²⁰ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²¹ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

²² Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²³ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Sofern Informationen zu Surrogatendpunkten im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Geben Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument zitiert haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen, sofern vorhanden einen Link (zum Beispiel: <https://www.fachinfo.de/>) und immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

Beispielhafte Zitierempfehlungen

Zeitschriftenartikel:

Flinn IW, Miller CB, Ardeschna KM et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2019; 37(11): 912-922. <https://doi.org/10.1200/jco.18.00915>.

Online Quelle:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Monografie:

Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin. München: Elsevier; 2018.

Buchbeitrag

Felser G, Klemperer D. Psychologische Aspekte von Interessenkonflikten. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig WD (Ed). Interessenkonflikte in der Medizin; Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten. Berlin: Springer; 2011. S. 27-45.

Unveröffentlichter Studienbericht

Bristol Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma; study CA209274; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.

1. Europäische Kommission (EK). Union Register of medicinal products for human use. Product information. Vyloy [online]. Stand: 05.02.2026. URL: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1856.htm> [Zugriff: 27.02.2026]. 2026.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Zolbetuximab (Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, HER2-negativ, Erstlinie, Kombination mit fluoropyrimidin- und platinhaltiger Chemotherapie) [online]. Stand: 17.04.2025. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1145/> [Zugriff: 11.03.2026]. 2025.
3. Astellas Pharma Europe B.V. Vyloy™ 100 mg/300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 01.2026. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 20.03.2026]. 2026.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2025-B-162. Zolbetuximab zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Magens/gastroösophagealen Übergangs vom 22.08.2025. Stand: 30.10.2025. 2025.
5. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH). S3-Leitlinie Magenkarzinom–Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs, Langversion 3.1, AWMF Registernummer: 032-009OL [online]. Stand: 10.2025. URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/magenkarzinom/> [Zugriff: 25.03.2026]. 2025.
6. Lordick, F., Al-Batran, S. E., Arnold, D., Borner, M., Bruns, C. J. et al. Magenkarzinom. Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. [online]. Stand: 08.2025. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html#litID0EIRBG> [Zugriff: 12.03.2026]. 2025.
7. Lordick, F., Candia Montero, L., Castelo-Branco, L., Pentheroudakis, G., Sessa, C. et al. ESMO Gastric Cancer Living Guideline. Advanced/metastatic unresectable oesophageal oesophagogastric junction and gastric carcinoma. First-line therapy for HER2-negative. v.1.4 [online]. Stand: 09.2024. URL: <https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-gastric-cancer/metastatic-disease/first-line-for-her2-negative> [Zugriff: 12.03.2026]. 2024.
8. Lordick, F., Carneiro, F., Cascinu, S., Fleitas, T., Haustermans, K. et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2022; 33(10): 1005-1020.
9. Lefebvre, C., Glanville, J., Briscoe, S., Featherstone, R., Littlewood, A. et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.5. Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. URL: <https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/chapter04-tech-supplonlinepdfv65270924> [Zugriff: 08.04.2026]. 2024.

10. Wong, S. S. L., Wilczynski, N. L., Haynes, R. B. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. Stand: 19.02.2026. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-4060/VerfO_2025-09-18_iK_2026-02-20.pdf [Zugriff: 08.04.2026]. 2026.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 8.0 vom 19.12.2025 [online]. Stand: 19.12.2025. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_v8-0.pdf [Zugriff: 13.04.2026]. 2025.
13. Zhang, L. Anxiety and depression in recurrent gastric cancer: Their prevalence and independent risk factors analyses. Medicine (Baltimore) 2021; 100(51): e28358.
14. Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A. et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst 1993; 85(5): 365-76.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). FAQ zum Verfahren der Nutzenbewertung. Allgemeine Fragen zur Dossiererstellung [online]. Stand: 2026. URL: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#wie-ist-bei-der-dossiererstellung-mit-der-bestimmung-von-klinischen-relevanzschwellen-bei-komplexen-skalen-umzugehen> [Zugriff: 08.04.2026]. 2026.
16. van Reenen, M., Janssen, B., Stolk, E., Secnik Boye, K., Herdman, M. et al. EQ-5D-5L User Guide. Version 4.0 [online]. Stand: 08.2025. URL: <https://euroqol.org/information-and-support/documentation/user-guides> [Zugriff: 13.04.2026]. 2025.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ramucirumab [online]. Stand: 20.10.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4022/2016-10-20_AM-RL-XII_Ramucirumab_Magenkarzinom_D-224_TrG.pdf [Zugriff: 13.04.2026]. 2016.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus, CPS $\geq$ 5, HER2-negativ, Erstlinie, Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie) [online]. Stand: 19.05.2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8518/2022-05-19_AM-RL-XII_Nivolumab_D-762_TrG.pdf [Zugriff: 04.03.2026]. 2022.
19. Hjerstad, M. J., Fossa, S. D., Bjordal, K., Kaasa, S. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. J Clin Oncol 1995; 13(5): 1249-54.

20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Zolbetuximab (Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs) [online]. Stand: 17.04.2025. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11410/2025-04-17_AM-RL-XII_Zolbetuximab_D-1111_TrG.pdf [Zugriff: 13.04.2026]. 2025.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 [online]. Stand: 28.03.2025. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8115/2024-11-01_Nutzenbewertung-G-BA_Zolbetuximab_D-1111.pdf [Zugriff: 13.04.2026]. 2025.
22. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Antiemese bei medikamentöser Tumorthherapie [online]. Stand: 05.2021. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/antiemese-bei-medikamentoeser-tumorthherapie/@/@guideline/html/index.html> [Zugriff: 13.04.2026]. 2021.
23. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH). Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen, Langversion 2.0, AWMF Registernummer: 032-054OL [online]. Stand: 04.2025. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-054OL1_S3_Supportive-Therapie-bei-onkologischen-PatientInnen_2025-05.pdf [Zugriff: 13.04.2026]. 2025.
24. Shitara, K., Pophale, R., Matsangou, M., Park, J. W., Oh, M. et al. Management of nausea and vomiting (N/V) following first-line (1L) zolbetuximab + chemotherapy treatment in claudin-18.2 (CLDN18.2)+, HER22, locally advanced (LA) unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction (mG/GEJ) adenocarcinoma: analysis from the phase 3 SPOTLIGHT and GLOW studies. *Journal of clinical oncology* 2024; 42(3).
25. Shitara, K., Smyth, E., Lordick, F., Pophale, R., Matney, C. et al. Impact and effective management of nausea/vomiting on patients treated with zolbetuximab + chemotherapy: insights from the phase III SPOTLIGHT and GLOW studies. *ESMO Open* 2026; 11(2): 105931.
26. Dong, Q., Huang, M., Lai, X. Metastasis patterns and prognosis in patients with gastric cancer: a Surveillance, Epidemiology, and End Results-based analysis. *J Gastrointest Oncol* 2024; 15(5): 2079-2087.
27. Luan, X., Han, X., Wang, Z., Zhao, L., Zhang, X. et al. Heterogeneity of metastatic gastric cancer: solitary non-regional lymph node metastasis and solitary lung metastasis showed better survival outcomes than other metastatic patterns. *BMC Cancer* 2025; 25(1): 1287.
28. Tan, H. L., Chia, C. S., Tan, G. H. C., Choo, S. P., Tai, D. W. et al. Metastatic gastric cancer: Does the site of metastasis make a difference? *Asia Pac J Clin Oncol* 2019; 15(1): 10-17.

29. Liu, G., Gu, J., Wang, J., Li, F., Shen, Y. et al. Prognostic implications of organ-specific metastases in advanced gastric cancer: A retrospective observational analysis of the SEER database. *Medicine (Baltimore)* 2025; 104(44): e45570.
30. Astellas Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Zolbetuximab (VYLOY™). Modul 4A [online]. Stand: 30.10.2024. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8109/2024_10_30_Modul4A_Zolbetuximab.pdf [Zugriff: 08.04.2026]. 2024.
31. Shah, M. A., Shitara, K., Ajani, J. A., Bang, Y. J., Enzinger, P. et al. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial. *Nat Med* 2023; 29(8): 2133-2141.
32. Lordick, F., Van Cutsem, E., Shitara, K., Xu, R. H., Ajani, J. A. et al. Health-related quality of life in patients with CLDN18.2-positive, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the SPOTLIGHT and GLOW clinical trials. *ESMO Open* 2024; 9(8): 103663.
33. Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD). ClinicalTrials.gov: NCT03653507. A Study of Zolbetuximab (IMAB362) Plus CAPOX Compared With Placebo Plus CAPOX as First-line Treatment of Subjects With Claudin (CLDN) 18.2-Positive, HER2-Negative, Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma (GLOW) [online]. Stand: 06.02.2026. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03653507> [Zugriff: 11.03.2026]. 2026.
34. Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD). EUCTR: 2018-000519-26. A Phase 3, Global, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Efficacy Study of Zolbetuximab (IMAB362) Plus CAPOX Compared with Placebo Plus CAPOX as First-line Treatment of Subjects with Claudin (CLDN) 18.2-Positive, HER2-Negative, Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000519-26 [Zugriff: 11.03.2026]. 0000.
35. Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD). CTIS: 2024-511648-16-00. A Phase 3, Global, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Efficacy Study of Zolbetuximab (IMAB362) Plus CAPOX Compared with Placebo Plus CAPOX as First-line Treatment of Subjects with Claudin (CLDN) 18.2-Positive, HER2-Negative, Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma [online]. Stand: 03.10.2025. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511648-16-00> [Zugriff: 11.03.2026]. 2025.
36. Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD). Clinical Study Report: A Phase 3, Global, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Efficacy Study of Zolbetuximab (IMAB362) Plus CAPOX Compared with Placebo Plus CAPOX as First-line Treatment of Subjects with Claudin (CLDN) 18.2-Positive, HER2-Negative, Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma - GLOW. Stand: 27.03.2023. 2023.

37. Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD). Clinical Study Report: A Phase 3, Global, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Efficacy Study of Zolbetuximab (IMAB362) Plus CAPOX Compared with Placebo Plus CAPOX as First-line Treatment of Subjects with Claudin (CLDN) 18.2-Positive, HER2-Negative, Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma - GLOW. Stand: 19.07.2024. 2024.
38. Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD). Clinical Study Protocol: A Phase 3, Global, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Efficacy Study of Zolbetuximab (IMAB362) Plus CAPOX Compared with Placebo Plus CAPOX as First-line Treatment of Subjects with Claudin (CLDN) 18.2-Positive, HER2-Negative, Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma ISN/Protocol 8951-CL-0302 - Version 8.0. Stand: 06.12.2024. 2024.
39. Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD). Statistical Analysis Plan (SAP). Final Version 2.0. A Phase 3, Global, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Efficacy Study of Zolbetuximab (IMAB362) Plus CAPOX Compared with Placebo Plus CAPOX as First-line Treatment of Subjects with Claudin (CLDN) 18.2-Positive, HER2-Negative, Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma. Stand: 13.09.2022. 2022.
40. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Magen (C16). Inzidenz, Altersstandardisierte Rate pro 100.000 Einwohner für die Jahre 1999-2023 in Deutschland, nach Geschlecht. [online]. Stand: 19.11.2025. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html [Zugriff: 23.02.2026]. 2025.
41. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2021-2023. 15. Ausgabe [online]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2025.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff: 23.02.2026]. 2025.
42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Zolbetuximab - Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs) [online]. Stand: 17.04.2025. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7163/2025-04-17_AM-RL-XII_Zolbetuximab_D-1111_BAnz.pdf [Zugriff: 27.02.2026]. 2025.
43. Fayers, P. M., Aaronson, N. K., Bjordal, K., Groenvold, M., Curran, D. et al. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition) [online]. URL: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf> [Zugriff: 08.04.2026]. 2001.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Recherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Recherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (zum Beispiel Medline), die verwendete Suchoberfläche (zum Beispiel NML, Ovid et cetera), das Datum der Suche, das Zeitsegment (zum Beispiel: „1946 to 2024 week 07“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten).

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.08.2024	
Zeitsegment	ALL <1946 to August 23, 2024>	
Suchfilter	Lefebvre [Quelle ²⁴] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Myocardial Infarction/ or Acute Coronary Syndrome/	215276
2	exp Percutaneous Coronary Intervention/	67684
3	((acute adj1 coronary adj1 syndrome*) or (myocardial adj1 infarction)).ti,ab.	243348
4	(percutaneous adj1 coronary adj1 intervention*).ti,ab.	46088
5	or/1-4	354183
6	ticagrelor*.mp.	4448
7	exp randomized controlled trial/	621265
8	controlled clinical trial.pt.	95592
9	(randomized or placebo or randomly).ab.	1146056
10	clinical trials as topic.sh.	203134
11	trial.ti.	316232
12	or/7-11	1622239
13	exp animals/ not humans.sh.	5251605
14	12 not 13	1494779
15	and/5-6,14	1144

²⁴ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies>. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname		Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
Suchoberfläche		The Cochrane Library
Datum der Suche		11.03.2026
Suchfilter		Einschränkung auf Trials
#	Suchbegriffe^a	Ergebnis
#1	Zolbetuximab OR Vyloy OR IMAB362 OR "IMAB-362" OR "1496553-00-4" OR Claudiximab OR "GC-182" (word variations have been searched)	76
#2	#1 Einschränkung auf [in trials]	76
a: Die Suche aller Suchschritte erfolgte in "All Text".		

Datenbankname	MEDLINE®	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	11.03.2026	
Zeitsegment	1946 bis 11. März 2026	
Suchfilter	Filter für randomisierte Studien nach Lefebvre 2024 – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: <i>sensitivity- and precision-maximizing version</i> (2023 revision) ^a Filter nach randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – <i>strategy minimizing difference between sensitivity and specificity</i> ^b	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Zolbetuximab OR Vyloy OR IMAB362 OR IMAB-362 OR 1496553-00-4 OR Claudiximab OR GC-182).mp.	194
2	exp randomized controlled trial/	658.144
3	controlled clinical trial.pt.	95.763
4	randomized.ab.	736.253
5	placebo.ab.	267.357
6	clinical trials as topic.sh.	207.062
7	randomly.ab.	481.994
8	trial.ti.	361.351
9	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8	1.760.299
10	exp animals/ not humans.sh.	5.432.505
11	9 NOT 10	1.624.884
12	randomized controlled trial.pt.	656.336
13	randomized.mp.	1.191.047
14	placebo*.mp.	290.782
15	12 OR 13 OR 14	1.278.548
16	1 AND 11	30
17	1 AND 15	25
18	16 OR 17	31
a: Lefebvre, C., Glanville, J., Briscoe, S., Featherstone, R., Littlewood, A. et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.5. Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. URL: https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/chapter04-tech-supplonlinepdfv65270924 [Zugriff: 08.04.2026]. 2024 b: Wong, S. S. L., Wilczynski, N. L., Haynes, R. B. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.		

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/Studienergebnisdatenbank (zum Beispiel [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (zum Beispiel <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel.

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.08.2024
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(ticagrelor OR AZD-6140) AND (acute coronary syndrome OR myocardial infarction) [Other terms]
Treffer	452

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	11.03.2026
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	Zolbetuximab OR Vyloy OR IMAB362 OR IMAB-362 OR 1496553-00-4 OR Claudiximab OR GC-182 [Other terms]
Treffer	25

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	11.03.2026
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	Zolbetuximab OR Vyloy OR IMAB362 OR IMAB-362 OR 1496553-00-4 OR Claudiximab OR GC-182 [<i>Search term</i>]
Treffer	6

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Clinical Trials Information System (CTIS)
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en
Datum der Suche	11.03.2026
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	Zolbetuximab, Vyloy, IMAB362, IMAB-362, 1496553-00-4, Claudiximab, GC-182 [<i>Contain any of these terms</i>]
Treffer	7

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden keine im Volltext gesichteten Dokumente ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	25	24	1
CTIS	7	6	1
EU-CTR	6	5	1
Summe	$\Sigma = 38$	$\Sigma = 35$	$\Sigma = 3$
Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.			

Liste ausgeschlossener Registereinträge aus Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel:

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[001]	NCT03816163	ClinicalTrials.gov: NCT03816163. A Phase 2, Open-Label, Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of Zolbetuximab (IMAB362) in Combination With Nab-Paclitaxel and Gemcitabine (Nab-P + GEM) as First Line Treatment in Subjects With Claudin 18.2 (CLDN18.2) Positive, Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma [online]. Stand: 20.10.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03816163 . [Zugriff: 11.03.2026]. 2025.	A1
[002]	NCT06732856	ClinicalTrials.gov: NCT06732856. A Phase Ib/II Trial of Neoadjuvant Zolbetuximab Plus Docetaxel, Oxaliplatin and S-1 Chemotherapy in Patients With Locally Advanced Gastric Cancer [online]. Stand: 28.07.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06732856 . [Zugriff: 11.03.2026]. 2025.	A1
[003]	NCT06962137	ClinicalTrials.gov: NCT06962137. Phase II RAINSPOT: a Multicentric Open Label Trial of Zolbetuximab-Paclitaxel-Ramucirumab in Second Line Setting for CLDN18.2 Positive Gastroesophageal Adenocarcinoma [online]. Stand: 22.12.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06962137 . [Zugriff: 11.03.2026]. 2025.	A1
[004]	NCT06901531	ClinicalTrials.gov: NCT06901531. A Phase 3, Double-blind, Randomized Study of Zolbetuximab in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy (CAPOX or mFOLFOX6) in First-line Treatment of Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma in Participants Whose Tumors Are HER2-negative, Claudin (CLDN) 18.2-positive and Programmed Death-ligand 1 (PD-L1)-Positive [online]. Stand: 04.03.2026. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06901531 . [Zugriff: 11.03.2026]. 2026.	A2
[005]	NCT07270991	ClinicalTrials.gov: NCT07270991. Randomized Phase III Trial to Compare Trifluridine/Tipiracil + Fruquintinib Versus Trifluridine/Tipiracil Alone for Metastatic Oeso-gastric Adenocarcinoma [online]. Stand: 05.02.2026. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07270991 . [Zugriff: 11.03.2026]. 2026.	A2
[006]	NCT06468280	ClinicalTrials.gov: NCT06468280. Synergistic Effects of PD-1 Antibody and Chemotherapy/Targeted Therapy Followed by Surgery-centric Local Treatment in Patients With Limited-metastatic Gastric or Gastroesophageal Adenocarcinoma (ROSETTE Trial): an Open-label, Single-center, Randomized Phase 2 Trial [online]. Stand: 21.01.2026. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06468280 . [Zugriff: 11.03.2026]. 2026.	A2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[007]	NCT03504397	ClinicalTrials.gov: NCT03504397. A Phase 3, Global, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Efficacy Study of Zolbetuximab (IMAB362) Plus mFOLFOX6 Compared With Placebo Plus mFOLFOX6 as First-line Treatment of Subjects With Claudin (CLDN)18.2-Positive, HER2-Negative, Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma [online]. Stand: 13.02.2026. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03504397 . [Zugriff: 11.03.2026]. 2026.	A3
[008]	NCT07431281	ClinicalTrials.gov: NCT07431281. A Phase III, Multicentre, Randomised Controlled Study of Sonesitatur Vedotin in Combination With Capecitabine With or Without Rilvegostomig in First-Line Claudin18.2-Positive, HER2-Negative, Advanced/Metastatic Gastric, Gastroesophageal Junction, or Esophageal Adenocarcinoma (CLARITY-Gastric 02) [online]. Stand: 24.02.2026. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07431281 . [Zugriff: 11.03.2026]. 2026.	A3
[009]	NCT07000253	ClinicalTrials.gov: NCT07000253. Timing of Minimally Invasive Local Treatment After First-Line Systemic Therapy in Oligometastatic Esophageal or Gastric Adenocarcinoma: A Randomized Prospective Clinical Study (OMEC-5) [online]. Stand: 02.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07000253 . [Zugriff: 11.03.2026]. 2025.	A3
[010]	NCT07301814	ClinicalTrials.gov: NCT07301814. Clinical Application of PET Imaging Targeting CLDN18.2 in Malignant Tumors [online]. Stand: 24.12.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07301814 . [Zugriff: 11.03.2026]. 2025.	A5
[011]	NCT00909025	ClinicalTrials.gov: NCT00909025. Clinical First-in-human Single-dose Escalation Study Evaluating the Safety and Tolerability of Claudiximab (iMAB-362) in Hospitalized Patients With Advanced Gastroesophageal Cancer. A Multi-center, Phase I, Open-label, i.v. Infusion Study [online]. Stand: 21.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00909025 . [Zugriff: 11.03.2026]. 2024.	A5
[012]	NCT06881017	ClinicalTrials.gov: NCT06881017. Establishment of Precision Targeted Therapy Strategies for Advanced Gastric Cancer Based on Novel Molecular Subtyping: an Umbrella Phase II Exploratory Clinical Study [online]. Stand: 18.03.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06881017 . [Zugriff: 11.03.2026]. 2025.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[013]	NCT06048081	ClinicalTrials.gov: NCT06048081. A Global, Multicenter, Open-label, Early Access Program for Zolbetuximab (IMAB362) Plus mFOLFOX6 or CAPOX in Patients With Claudin18.2-Positive, HER2-Negative, Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma [online]. Stand: 10.09.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06048081 . [Zugriff: 11.03.2026]. 2025.	A5
[014]	NCT01197885	ClinicalTrials.gov: NCT01197885. International, Multicenter, Open-label, Phase II Study to Investigate the Efficacy and Safety of Multiple Doses of IMAB362 in Patients With Advanced Adenocarcinoma of the Stomach or the Lower Esophagus [online]. Stand: 13.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01197885 . [Zugriff: 11.03.2026]. 2025.	A5
[015]	NCT06767449	ClinicalTrials.gov: NCT06767449. Multi-center Cohort Study to Evaluate the Real-world Efficacy and Safety of Zolbetuximab Plus Chemotherapy in Claudin18.2 Positive, HER2 Negative, Advanced Gastric Cancer [online]. Stand: 09.01.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06767449 . [Zugriff: 11.03.2026]. 2025.	A5
[016]	NCT01671774	ClinicalTrials.gov: NCT01671774. Multicenter, Open-label, Exploratory Phase I Pilot Study to Investigate Safety, Pharmacodynamics, and Pharmacokinetics of Immunological Effects and Activity of Combining Multiple Doses of IMAB362 With Immunomodulation (Zoledronic Acid, Interleukin-2) in Patients With Advanced Adenocarcinoma of the Stomach, the Lower Esophagus, or the Gastroesophageal Junction [online]. Stand: 14.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01671774 . [Zugriff: 11.03.2026]. 2024.	A5
[017]	NCT03528629	ClinicalTrials.gov: NCT03528629. A Phase 1 Open-label Study of IMAB362 in Japanese Subjects With Locally Advanced or Metastatic Gastric or Gastro-esophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma [online]. Stand: 02.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03528629 . [Zugriff: 11.03.2026]. 2024.	A5
[018]	NCT06396091	ClinicalTrials.gov: NCT06396091. A Phase 1 Open-label Study to Assess the Safety and Tolerability of Zolbetuximab (IMAB362) in Combination With Chemotherapy (mFOLFIRINOX) in Participants With CLDN18.2 Positive Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma [online]. Stand: 13.11.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06396091 . [Zugriff: 11.03.2026]. 2025.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[019]	NCT04086758	ClinicalTrials.gov: NCT04086758. A Phase 1 Pharmacokinetic Study of Zolbetuximab (IMAB362) in Chinese Subjects With Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastro-esophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma [online]. Stand: 20.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04086758 . [Zugriff: 11.03.2026]. 2024.	A5
[020]	NCT05482893	ClinicalTrials.gov: NCT05482893. A Phase 1/2, Open-Label, Dose Escalation and Expansion Study With PT886 (Spevatamig) Followed by a Multi-cohort Study in Patients With Advanced Gastric, Gastroesophageal Junction, Pancreatic Ductal or Biliary Tract Adenocarcinomas of PT886, in Combination With Chemotherapy, and/or an Immune Checkpoint Inhibitor. The TWINPEAK Study [online]. Stand: 04.11.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05482893 . [Zugriff: 11.03.2026]. 2025.	A5
[021]	NCT03505320	ClinicalTrials.gov: NCT03505320. A Phase 2 Study of Zolbetuximab (IMAB362) as Monotherapy and in Combination With Chemotherapy and/or Immunotherapy in Subjects With Metastatic or Locally Advanced Unresectable Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma and Locoregional Gastric or GEJ Adenocarcinoma Whose Are Claudin (CLDN) 18.2 Positive [online]. Stand: 20.10.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03505320 . [Zugriff: 11.03.2026]. 2025.	A5
[022]	NCT06902545	ClinicalTrials.gov: NCT06902545. Post-marketing Observational Study of VYLOY (Zolbetuximab) Injection 100 mg for Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma in South Korea [online]. Stand: 16.12.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06902545 . [Zugriff: 11.03.2026]. 2025.	A5
[023]	NCT07427992	ClinicalTrials.gov: NCT07427992. Real-World Zolbetuximab Combined With chemotherapy in Patients With HER-2 Negative and Claudin 18.2 Positive Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma [online]. Stand: 23.02.2026. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07427992 . [Zugriff: 11.03.2026]. 2026.	A5
[024]	NCT01630083	ClinicalTrials.gov: NCT01630083. A Randomized Phase II Multicenter, Open-Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of IMAB362 in Combination With the EOX (Epirubicin, Oxaliplatin, Capecitabine) Regimen as First-Line Treatment of Patients With CLDN18.2-Positive Advanced Adenocarcinomas of the Stomach, the Esophagus or the Gastroesophageal Junction [online]. Stand: 15.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01630083 . [Zugriff: 11.03.2026]. 2025.	A3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
CTIS			
[025]	CTIS2025-521358-41-00	CTIS: 2025-521358-41-00. Phase II RAINSPOT: a multicentric open label trial of Zolbetuximab-Paclitaxel-Ramucirumab in second line setting for CLDN18.2 positive gastro-esophageal adenocarcinoma. Stand: 13.02.2026. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-521358-41-00 [Zugriff: 11.03.2026] 2026.	A1
[026]	CTIS2024-510985-17-00	CTIS: 2024-510985-17-00. A Phase 2, Open-Label, Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of Zolbetuximab (IMAB362) in Combination with Nab-Paclitaxel and Gemcitabine (Nab-P + GEM) as First Line Treatment in Subjects with Claudin 18.2 (CLDN18.2) Positive, Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. Stand: 03.10.2025. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-510985-17-00 [Zugriff: 11.03.2026] 2025.	A1
[027]	CTIS2024-519773-19-00	CTIS: 2024-519773-19-00. A Phase 3, Double-blind, Randomized Study of Zolbetuximab in Combination with Pembrolizumab and Chemotherapy (CAPOX or mFOLFOX6) in First-line Treatment of Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma in Participants Whose Tumors are HER2-negative, Claudin (CLDN) 18.2-positive and Programmed Death-ligand 1 (PD-L1)-positive. Stand: 09.03.2026. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-519773-19-00 [Zugriff: 11.03.2026] 2026.	A2
[028]	CTIS2024-514879-17-00	CTIS: 2024-514879-17-00. Randomised Phase III Trial of First Line Intraperitoneal Paclitaxel and Systemic Therapy versus Systemic Therapy Alone in Gastric Cancer Patients with Peritoneal Metastases. Stand: 22.01.2026. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514879-17-00 [Zugriff: 11.03.2026] 2026.	A3
[029]	CTIS2024-511365-11-00	CTIS: 2024-511365-11-00. A Phase 3, Global, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Efficacy Study of Zolbetuximab (IMAB362) Plus mFOLFOX6 Compared with Placebo Plus mFOLFOX6 as First-line Treatment of Subjects with Claudin (CLDN)18.2-Positive, HER2-Negative, Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma. Stand: 15.01.2026. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511365-11-00 [Zugriff: 11.03.2026] 2026.	A3
[030]	CTIS2024-511649-21-00	CTIS: 2024-511649-21-00. A Phase 2 Study of Zolbetuximab (IMAB362) as Monotherapy and in Combination with Chemotherapy and/or Immunotherapy in Subjects with Metastatic or Locally Advanced Unresectable Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma and Locoregional Gastric or GEJ Adenocarcinoma Whose Tumors are Claudin (CLDN) 18.2 Positive. Stand: 23.01.2026. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511649-21-00 [Zugriff: 11.03.2026] 2026.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
EU-CTR			
[031]	EUCTR2018-002551-15	EU-CTR: 2018-002551-15. A Phase 2, Open-Label, Randomized Study to Assess the Antitumor Activity and Safety of Zolbetuximab (IMAB362) in Combination with Nab-Paclitaxel and Gemcitabine (Nab-P + GEM) as First Line Treatment in Subjects with Claudin 18.2 (CLDN18.2) Positive, Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002551-15 [Zugriff: 11.03.2026]. 0000.	A1
[032]	EUCTR2017-002567-17	EU-CTR: 2017-002567-17. A Phase 3, Global, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Efficacy Study of Zolbetuximab (IMAB362) Plus mFOLFOX6 Compared with Placebo Plus mFOLFOX6 as First-line Treatment of Subjects with Claudin (CLDN)18.2-Positive, HER2-Negative, Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002567-17 [Zugriff: 11.03.2026]. 0000.	A3
[033]	EUCTR2017-002566-50	EU-CTR: 2017-002566-50. A Phase 2 Study of IMAB362 as Monotherapy or in Combination with mFOLFOX6 in Subjects with Metastatic or Locally Advanced Unresectable Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma whose Tumors have High or Intermediate Claudin (CLDN) 18.2 Expression [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002566-50 [Zugriff: 11.03.2026]. 0000.	A5
[034]	EUCTR2009-017365-36	EU-CTR: 2009-017365-36. International, multicenter, open-label, phase II study to investigate the efficacy and safety of multiple doses of IMAB362 in patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or the lower esophagus [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017365-36 [Zugriff: 11.03.2026]. 0000.	A5
[035]	EUCTR2011-005285-38	EU-CTR: 2011-005285-38. A randomized Phase II multicenter, Open Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of IMAB362 in Combination with the EOX (Epirubicin, Oxaliplatin, Capecitabine) regimen as First-Line Treatment of Patients with CLDN18.2-positive advanced Adenocarcinomas of the STomach, the esophagus or the gastroesophageal junction. (FAST) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005285-38 [Zugriff: 11.03.2026]. 0000.	A3

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-97 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-97 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sofern Informationen zur Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 beziehungsweise 4.3.2.1 genannten Studie im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-97 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GLOW

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellungen und Hypothesen	Die Studie GLOW ist eine internationale, multizentrische, randomisierte doppelblinde, Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit von Zolbetuximab in Kombination mit CAPOX im Vergleich zu Placebo in Kombination mit CAPOX als Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem humanem epidermalem Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2)-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (<i>Gastroesophageal Junction</i>, GEJ), deren Tumore Claudin (CLDN)-positiv sind, untersucht. Primäres Studienziel Das primäre Ziel der Studie war die Bewertung der Wirksamkeit von Zolbetuximab in Kombination mit CAPOX im Vergleich zu Placebo in Kombination mit CAPOX, gemessen anhand des progressionsfreien Überlebens (<i>Progression-free survival</i>, PFS) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumore CLDN-positiv sind, in Erstlinienbehandlung. Die Hypothesentests für die primäre Analyse werden auf einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 durchgeführt. Die Nullhypothese lautete: Das PFS in Arm A wird im Vergleich zu Arm B nicht verlängert Die Alternativhypothese lautete: Das PFS in Arm A wird im Vergleich zu Arm B verlängert Sekundäre Studienziele • Beurteilung der Wirksamkeit, gemessen anhand des Gesamtüberlebens (<i>Overall Survival</i>, OS) • Beurteilung der körperlichen Funktion (<i>Physical Function</i>, PF), des Items Schmerz des <i>Oesophago-Gastric Module 25</i> (OG25-Schmerz) und der Skala zum globalen Gesundheitszustand / Lebensqualität (<i>Global Health Status / Quality of Life</i>, GHS / QoL), gemäß <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i> (EORTC) • Beurteilung der Wirksamkeit, gemessen an der objektiven Ansprechrates (<i>Objective Response Rate</i>, ORR) • Beurteilung der Wirksamkeit, gemessen an der Dauer des Ansprechens (<i>Duration of Response</i>, DOR) • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Zolbetuximab

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		- Weitere Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (<i>Health-related Quality of Life</i>, HRQoL) anhand zusätzlicher Parameter, die mit den Fragebögen EORTC <i>Quality of Life Questionnaire</i> (QLQ)-C30 und QLQ-OG25 inklusive der STO22 Unterskala Aufstoßen, Schmerzintensität anhand der NRS und dem EuroQOL Five Dimensions Questionnaire 5L (EQ-5D-5L) gemessen wurden - Beurteilung der Pharmakokinetik von Zolbetuximab - Beurteilung des Immunogenitätsprofils von Zolbetuximab Explorative Studienziele - Beurteilung der Wirksamkeit, gemessen an der Zeit bis zur Krankheitsprogression (<i>Time to Progression</i>, TTP) - Beurteilung des PFS nach der 2. Therapielinie (PFS2) - Beurteilung der Krankheitskontrollrate (<i>Disease Control Rate</i>, DCR) - Bewertung potenzieller genomischer und/oder anderer Biomarker, die mit dem Behandlungsergebnis von Zolbetuximab und CAPOX korrelieren könnten. - Bewertung der Auslastung von Ressourcen im Gesundheitswesen (Health Resource Utilization, HRU)
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Globale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte Phase III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von Zolbetuximab in Kombination mit CAPOX im Vergleich zu Placebo in Kombination mit CAPOX als Erstlinienbehandlung bei Patienten mit CLDN18.2-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens und des GEJ. Es sollten etwa 500 Patienten im Verhältnis 1:1 in eine von zwei Behandlungsgruppen randomisiert werden: - Arm A (Zolbetuximab in Kombination mit CAPOX) - Arm B (Placebo in Kombination mit CAPOX) Die Randomisierung der Patienten erfolgte stratifiziert nach folgenden Kriterien: - Region (Asien vs. Nicht-Asien) - Anzahl der Organe mit Metastasen (0-2 vs. ≥ 3) - Vorherige Gastrektomie (Ja vs. Nein) Die Studie bestand aus folgenden Studienphasen: <i>Screening:</i> Der <i>Screening-Zeitraum</i> betrug 45 Tage ab Unterzeichnung der Einverständniserklärung (<i>Informed Consent Form</i>, ICF). Eine erneute Überprüfung von Laborwerten war

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		innerhalb des 45-tägigen <i>Screening-Zeitraums</i> zulässig. Ein erneutes <i>Screening</i> außerhalb des 45- Tage- Zeitraums war einmalig und nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor unter einer neuen Patientennummer gestattet. Computertomografien (CT) und Magnetresonanztomografien (MRT), die im Rahmen der routinemäßigen klinischen Behandlung eines Patienten (d. h. der Standardversorgung) vor Unterzeichnung des ICF durchgeführt wurden, konnten für <i>Screening-</i> oder <i>Baseline-</i> Zwecke verwendet werden, sofern die Verfahren die im Protokoll festgelegten Kriterien erfüllten und innerhalb des <i>Screening-</i> Zeitraums durchgeführt wurden. <i>Behandlung</i> Die Patienten wurden entweder mit Zolbetuximab (Arm A) oder mit Placebo (Arm B) an Tag 1 eines jeden Zyklus behandelt. Die Behandlung wurde fortgesetzt, bis die Patienten die Kriterien für einen Behandlungsabbruch mit der Studienmedikation erfüllten. Ein Zyklus umfasste ungefähr 21 Tage. Die Patienten erhielten außerdem bis zu acht Behandlungen mit CAPOX. Oxaliplatin wurde an Tag 1 eines jeden Zyklus verabreicht, während Capecitabin zweimal täglich an den Tagen 1 bis 14 eingenommen wurde. Nach maximal acht Behandlungen mit Oxaliplatin konnten die Patienten nach Ermessen des Prüfarztes weiterhin zweimal täglich an den Tagen 1 bis 14 jedes Zyklus Capecitabin erhalten, bis die Patienten die Kriterien für den Abbruch der Studienbehandlung erfüllten. Vor jeder Oxaliplatin-Infusion (vor jeder antiemetischen Behandlung) und nach Abschluss jeder Oxaliplatin-Infusion musste ein EKG durchgeführt und lokal ausgewertet werden. Das EKG sollte bis zu 48 Stunden <i>vor</i> und bis zu sechs Stunden <i>nach</i> jeder Oxaliplatin-Infusion durchgeführt werden. Die Verabreichung von Oxaliplatin und die Elektrolytwerte sollten bei Patienten mit Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und/oder Hypokalzämie des Grades 1 oder 2 nach dem Ermessen des Prüfarztes gehandhabt werden. Die radiologische Bildgebung wurde alle neun Wochen ($\pm$ sieben Tage) ab Zyklus 1/Tag 1 (C1D1) für die ersten 54 Wochen und danach alle zwölf Wochen ($\pm$ sieben Tage) ausgewertet, bis der Patient eine radiologische Krankheitsprogression gemäß <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> (RECIST) Version 1.1, erhoben durch ein IRC, entwickelte oder eine andere systemische Anti-Krebstherapie begann, je nachdem, was früher eintrat. <i>Abbruch der Behandlung und Sicherheitsnachbeobachtung</i> Nach dem Absetzen von Zolbetuximab/Placebo erfolgte innerhalb von sieben Tagen nach der Entscheidung, die Behandlung mit Zolbetuximab/Placebo abzubrechen, die Visite Behandlungsende sowie eine

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		Sicherheitsbeobachtung 30 und 90 Tage nach der letzten Einnahme von Zolbetuximab/ Placebo. Wurde CAPOX (beide Komponenten) an einem anderen Tag als Zolbetuximab/ Placebo abgesetzt, erfolgte eine zusätzliche Visite zum Absetzen der Studienbehandlung sowie eine Sicherheitsnachbeobachtung 30 und 90 Tage nach der letzten Einnahme von CAPOX (beide Komponenten). Die Sicherheitsnachbeobachtungen 30 und 90 Tage nach der letzten Einnahme von mFOLFOX6 konnten telefonisch durchgeführt werden, wenn der Patient nicht in der Lage war, das Prüfzentrum zu besuchen. Ein Kontakt war lediglich für die Erfassung von UE / SUE notwendig. <i>Nachbeobachtung nach der Behandlung (für PFS):</i> Patienten, die die Studienmedikation (Zolbetuximab/Placebo und beide Komponenten von CAPOX) vor einer durch das IRC bestätigten radiologischen Krankheitsprogression abbrechen, traten in die Nachbeobachtungsphase ein und wurden weiterhin alle neun Wochen (bzw. alle zwölf Wochen, wenn der Patient länger als 54 Wochen an der Studie teilgenommen hatte) planmäßigen bildgebenden Verfahren unterzogen, bis eine radiologische Krankheitsprogression (d. h. ein PFS-Ereignis) gemäß IRC eintrat oder der Patient eine andere Anti-Krebs-Therapie (zweite Linie) begann, je nachdem, was früher eintrat. Wurde die Studienbehandlung (Zolbetuximab/Placebo und beide Komponenten von CAPOX) aufgrund eines Fortschreitens der Erkrankung (PFS-Ereignis) abgesetzt, trat der Patient in die Langzeit- und Überlebensnachbeobachtungsphase ein. <i>Langzeitnachbeobachtung (für PFS2) und Überlebensnachbeobachtung (für OS):</i> Nach dem Fortschreiten der Erkrankung unter der Erstlinienbehandlung oder dem Beginn einer anderen Anti-Krebs-Therapie wurden die Patienten in der Langzeit- und Überlebensnachbeobachtungsphase gemäß den institutionellen Richtlinien mindestens alle zwölf Wochen nachbeobachtet. Einzelheiten über die nachfolgende Krebstherapie, den Progressionsstatus und den Überlebensstatus wurden bis zur Dokumentation einer Krankheitsprogression nach der nachfolgenden Krebstherapie (PFS2) oder dem Beginn einer neuen Behandlung, je nachdem, was früher eintrat, erfasst. Die radiologische Bildgebung für PFS2 wurde gemäß dem Behandlungsstandard durchgeführt und vor Ort ausgewertet. Die Überlebensnachbeobachtung dauert bis zum Tod (aus jeglichem Grund). Alle Einzelheiten nach dem Fortschreiten der Erkrankung, einschließlich der nachfolgenden Anti-Krebs-Therapie sowie Datum und Ort des Fortschreitens, wurden in der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<i>electronic Case Report Form (eCRF)</i> erfasst. Der Kontakt zu den Patienten per Telefon oder über andere Fernsprechmethoden war während der Langzeit- und Überlebensnachbeobachtung ausreichend. Auf Anfrage des Sponsors konnten zu Analysezwecken zusätzliche Nachkontakte angefragt werden.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das erste Studienprotokoll der Studie GLOW ist auf den 26 April 2018 datiert. Es gab fünf wesentliche Änderungen des Protokolls, davon waren zwei länderspezifisch für China. Keine der Änderungen beeinträchtigte die Patientensicherheit oder die Integrität der Studie. Die Änderungen werden nachfolgend beschrieben. Substanzielles Amendment 1 Die wichtigsten Änderungen des substanziellen Amendments 1 vom 29. Juni 2018 sind im Folgenden zusammengefasst: • Aktualisierung der Einschlusskriterien in Bezug auf physische oder Laborbefunde, Streichen des Serumkreatininwertes und Testung der geschätzten Kreatinin-Clearance (≥ 30 ml / min) anstelle der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (≥ 50 ml / min / $1,73$ m²). Hinzufügen eines Aufzählungspunkts zum Ausschluss von Patienten mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance < 30 ml / min. Aufnahme der Kreatinin-Clearance in die Liste der biochemischen Laboruntersuchungen. <u>Begründung:</u> Anpassung an die Anforderung in der aktualisierten Fachinformation von Oxaliplatin vom 02. Januar 2018, nach welcher Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (definiert als Kreatinin-Clearance < 30 ml / min) kein Oxaliplatin verabreicht werden darf. • Änderung bei Ausschlusskriterium 4: Patienten, die innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation eine systemische immunsuppressive Therapie, einschließlich systemischer Kortikosteroide, erhalten haben, wurden ausgeschlossen. Eine einmalige Gabe von systemischen Kortikosteroiden war jedoch erlaubt. <u>Begründung:</u> Patienten, die innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation nur eine Einzeldosis Kortikosteroide benötigten, durften an der Studie teilnehmen, da es unwahrscheinlich war, dass die Kortikosteroidexposition die Wirksamkeit von Zolbetuximab beeinträchtigte. • Überarbeitung von Ausschlusskriterium 6: Geltung sowohl für bekannte Inhaltsstoffe von Zolbetuximab als auch für andere monoklonale Antikörper. <u>Begründung:</u> Patienten mit einer schweren allergischen Reaktion oder Unverträglichkeit von Zolbetuximab sollten ausgeschlossen werden. • Aktualisierung von Ausschlusskriterium 9 und des SOA, um klarzustellen, dass die Studienzentren einen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<i>Screening</i>-Test für DPD-Mangel entsprechend den lokalen Anforderungen durchführen sollten. Der Hinweis bezüglich der Behandlung mit Capecitabin wurde entfernt. Die Allele, die den DPD-Mangel charakterisierten, wurden im Abschnitt zur Beschreibung der Labortests aufgenommen. <u>Begründung:</u> Die Bestimmung eines DPD-Mangel sollte gemäß den lokalen Anforderungen auf Grundlage, der je nach geografischer Region unterschiedlichen Standards, durchgeführt werden. • Ergänzung zu Ausschlusskriterium 15: Ausschluss von Patienten mit einem kongenitalen LongQT-Syndrom in der (Familien-) Anamnese. Die Anweisung, bei Patienten mit kongenitalem LongQT-Syndrom keine antiemetischen Prämedikationen zu verwenden, wurde gestrichen. In den Warnhinweisen zur Verwendung von 5-HT₃-Blockern wurde die Bestimmung, die sich speziell auf Patienten mit angeborenem LongQT-Syndrom bezieht, entfernt. <u>Begründung:</u> Ausschluss von Patienten mit erhöhtem Risiko für ventrikuläre Arrhythmien aufgrund einer QT-Verlängerung bei der Verabreichung von Oxaliplatin, gemäß der aktualisierten Fachinformation von Oxaliplatin vom 02. Januar 2018. Die Anweisungen zur Vermeidung der Verwendung antiemetischer Prämedikationen bei Patienten mit angeborenem Long-QT-Syndrom wurden gestrichen, da diese Patienten nun auf der Grundlage von Ausschlusskriterium 15 ausgeschlossen wurden. • Der Liste der Medikamente, die während der Verabreichung von CAPOX (Capecitabin und Oxaliplatin) zu vermeiden oder mit Vorsicht zu verwenden und genau zu überwachen sind, wurde Folgendes hinzugefügt. ○ Vorsichtshinweise zur Verwendung von Medikamenten, die bekanntermaßen das QT- und QTc-Intervall verlängern können ○ Querverweis auf eine Website mit einer Auflistung von Medikamenten, die bekanntermaßen das QT- oder QTc-Intervall verlängern können In Abschnitt 5.1.5 des Studienprotokolls wurde ein Verweis auf Anhang 12.4 „Medizinische Einschränkungen oder Erfordernisse bei gleichzeitiger Anwendung“ hinzugefügt. <u>Begründung:</u> Minimierung des Risikos ventrikulärer Arrhythmien aufgrund einer QT-Verlängerung durch Vermeidung oder vorsichtige Anwendung von Medikamenten, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern. • Klarstellung bei Ausschlusskriteriums 18: Separate Angabe des zulässigen Zeitraums vor Beginn der Studienbehandlung und nach einem größeren

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		chirurgischen Eingriff (≤ 28 Tage) sowie nach der vollständigen Genesung von einem größeren chirurgischen Eingriff (≤ 14 Tage). <u>Begründung:</u> Patienten mit einem größeren chirurgischen Eingriff ≤ 28 Tage vor Beginn der Studienbehandlung, unabhängig vom Genesungsstatus wurden ausgeschlossen. Patienten, die 14 Tage vor Beginn der Studienbehandlung nicht vollständig von einem größeren chirurgischen Eingriff genesen waren, wurden ebenfalls ausgeschlossen. • EKG-Erhebung im Zusammenhang mit Oxaliplatin-Infusionen. Vor jeder Oxaliplatin-Infusion (vor jeder antiemetischen Behandlung) und nach Abschluss jeder Oxaliplatin-Infusion musste ein EKG erhoben werden. Kalium-, Magnesium- und Kalziumwerte vor der Oxaliplatin-Infusion mussten innerhalb normaler Grenzen liegen. Bei Patienten, bei denen Synkopen, Präsynkopen, Palpitationen und/oder Bradykardien auftreten, sollte eine zusätzliche EKG-Überwachung gemäß den lokalen Behandlungsstandards eingeleitet werden. Hinzufügung einer medizinischen Behandlung entsprechend dem lokalen Behandlungsstandard und Korrektur von Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und/oder Hypokalzämie bei QTc-Intervallen > 450 ms. Hinzufügung eines medizinischen Managements gemäß dem lokalen Behandlungsstandard für ein QTc-Intervall > 500 ms, einschließlich der Unterbrechung der Behandlung mit Oxaliplatin und Capecitabin, der Sicherstellung einer kontinuierlichen EKG-Überwachung und der Einholung eines kardiologischen Rates. Klärung des Zeitplans für die Durchführung von EKGs in den Fußnoten des SOA. <u>Begründung:</u> Minimierung des Risikos ventrikulärer Arrhythmien aufgrund einer QT-Verlängerung durch engmaschige Überwachung des QT-Intervalls vor und nach der Verabreichung von Oxaliplatin und durch Überwachung der Elektrolyte gemäß der aktualisierten Fachinformation von Oxaliplatin vom 02. Januar 2018. Bereitstellung von Leitlinien für zusätzliche EKG-Überwachung auf der Grundlage von Patientensymptomen und/oder QT-Intervall-Verlängerung. • Klarstellung, dass die Bewertung von Nebenwirkungen und Begleitmedikationen ab dem Zeitpunkt der Einwilligung zur Studienteilnahme bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erfolgte. <u>Begründung:</u> Die vorgeschlagene Erfassung von UE bis 90 Tage entspricht 5,6 bis 6,2 x der Halbwertszeit. Dies war notwendig, um UE zu erfassen, die möglicherweise mit der Zolbetuximab-Behandlung in Zusammenhang standen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		- Aktualisierung der Kriterien für einen Behandlungs- und Studienabbruch sowie der Kriterien für Dosismodifikationen und das Absetzen der Studienmedikation dahingehend, dass eine Verzögerung der Studienbehandlung von mehr als 28 Tagen aus jeglichem Grund zum Abbruch der Behandlung führte. <u>Begründung:</u> Um ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Patienten zu gewährleisten, verlangten die Kriterien für einen Behandlungsabbruch der Studienmedikation, dass alle Patienten mit einer Verzögerung der Studienbehandlung von mehr als 28 Tagen die Studienbehandlung abbrechen mussten. - Aktualisierung des Textes bezüglich der Meldung von SUE mit tödlichem Ausgang. Der Text bezüglich einer Krankheitsprogression in Abschnitt 5.5.1.3 des Protokolls wurde dahingehend aktualisiert, dass alle Todesfälle, die bis zu 90 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftreten, als SAE gemeldet werden müssen, auch wenn sie auf eine Krankheitsprogression zurückzuführen sind. <u>Begründung:</u> Erfassung von tödlichen SUE unabhängig von einem Zusammenhang mit einer Krankheitsprogression. Zu den nicht-substanziellen Protokolländerungen gehörten kleinere administrative Änderungen (z. B. Tippfehler, Format, Nummerierung, Liste der Abkürzungen, Konsistenz im gesamten Protokoll), die Änderung der Bezeichnung IMAB362 in Zolbetuximab, Klarstellung, dass bei klinischer Indikation Zytokine/Chemokine und/oder Tryptase Tests im SOA ausgeführt werden sollten, Aktualisierungen der Kontaktdaten der wichtigsten Mitarbeiter des Sponsors, Erläuterung der Einschlusskriterien, Klarstellung der Nutzung von lokalen und zentralen Labortests, Aktualisierung der Informationen bezüglich des Risikos und der Nachteile einer Zolbetuximab und CAPOX Kombinationstherapie, Klarstellung des Randomisierungsverfahrens, Aktualisierung von Verweisen und Bezeichnungen und Anpassungen an das globale Protokollformat. Substanzielles Amendment 2 Die wichtigsten Änderungen des substanziellen Amendments 2 vom 06. August 2019 sind im Folgenden zusammengefasst: - Erweiterung der Studienpopulation um Patienten mit radiologisch auswertbarer Erkrankung, die nach den Kriterien der <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> (RECIST) 1.1 nicht messbar sind. Hinzunahme eines Drei-Monats-Fenster für eine vorherige Strahlentherapie. Diese Änderung wurde auch im Einschlusskriterium 12 vorgenommen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<u>Begründung:</u> Die Änderung des Einschlusskriteriums Nr. 12 soll auch Patienten mit einer nicht messbaren, aber radiographisch auswertbaren Erkrankung ermöglichen, in die Studie aufgenommen zu werden. Von allen Patienten, die sich zur Erstlinienbehandlung eines lokal fortgeschrittenen, inoperablen oder metastasierten Adenokarzinoms des Magens oder des GEJ vorstellen, haben nur etwa 20 bis 30 % eine nicht messbare Erkrankung. In der randomisierten Phase-II-Studie FAST waren die Wirksamkeit (PFS, OS) und Sicherheit von Zolbetuximab in Kombination mit Epirubicin, Oxaliplatin und Capecitabin (EOX) im Vergleich zu EOX allein bei Patienten mit messbarer (77 % der Studienpopulation) und nicht messbarer (23 % der Studienpopulation) Erkrankung vergleichbar. Der primäre Studienendpunkt PFS und der wichtigste sekundäre Endpunkt OS können bei Patienten mit messbarer und/oder nicht messbarer Erkrankung angemessen bewertet werden. Bei Patienten mit nur einer auswertbaren Läsion und vorheriger Strahlentherapie dieser Läsion soll das zusätzliche 3-Monats-Fenster für die vorherige Strahlentherapie ein Zeitfenster definiert werden, in dem ein Fortschreiten der Erkrankung nach der Strahlentherapie dokumentiert sein muss. Bei Patienten, die mehr als drei Monate vor der Randomisierung eine Strahlentherapie erhalten haben, ist es höchst unwahrscheinlich, dass die vorherige Strahlentherapie die für die Endpunkte der Studie relevante Werte zu <i>Baseline</i> und die anschließende radiologische Bewertung, wie z. B. das Ansprechen gemäß RECIST 1.1, beeinflussen würde. • Überarbeitung des Einschlusskriteriums 17, sodass Patienten, die Transfusionen benötigen, teilnahmeberechtigt sind, wenn sie nach der Transfusion einen Hämoglobinwert von ≥ 9 g/dl nach der Transfusion aufweisen. <u>Begründung:</u> Ermöglichung der Patienten, die Transfusionen benötigen, an der Studie teilzunehmen, wenn sie nach der Transfusion einen angemessenen Hämoglobinwert aufweisen. Bei Patienten mit fortgeschrittenem Karzinom des Magens oder GEJ kommt es häufig zu einem langsamen und/oder intermittierenden geringfügigen Blutverlust, der klinisch durch gelegentliche Transfusionen als Standardbehandlung behandelt wird. Es besteht ein geringes Sicherheitsrisiko für die Aufnahme solcher Patienten. Ausschlusskriterium 11 stellt sicher, dass Patienten mit erheblichen Magenblutungen und/oder unbehandelten Magengeschwüren von der Studienteilnahme ausgeschlossen werden. • Die Ausschlusskriterien wurden wie folgt geändert:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		○ Ausschlusskriterium 2: Überarbeitung, sodass Patienten nicht teilnahmeberechtigt sind, wenn sie eine Strahlentherapie ≤ 14 Tage vor der Randomisierung erhalten haben und sich nicht von einer damit verbundenen Toxizität erholt haben, im Gegensatz zu den zuvor angegebenen ≥ 28 Tagen. Die zusätzliche Information, dass Patienten, die eine palliative Strahlentherapie für periphere Knochenmetastasen ≥ 14 Tage vor der ersten Dosis der Studienbehandlung erhalten und sich von allen akuten Toxizitäten erholt haben, teilnahmeberechtigt sind, wurde gestrichen. ○ Ausschlusskriterium 4: Überarbeitung, sodass Patienten, die systemische Kortikosteroide als Prämedikation für die Verwendung von Kontrastmitteln in der radiologischen Bildgebung erhalten, teilnahmeberechtigt sind. ○ Ausschlusskriterium 5: Überarbeitung, sodass Patienten, die innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung andere Prüfpräparate oder Produkte erhalten haben, ausgeschlossen werden, im Gegensatz zur ersten Dosis der Studienbehandlung, wie zuvor angegeben. ○ Die Formulierung in Ausschlusskriterium 10 für anhaltendes/wiederkehrendes Erbrechen wurde dahingehend präzisiert, dass es sich um Patienten mit partiellem Magenausgangssyndrom handelt. ○ Die Formulierung in Ausschlusskriterium 11 zu Magenblutungen wurde dahingehend präzisiert, dass signifikante Blutungen und/oder unbehandelte Geschwüre die Teilnahme an der Studie nach Ermessen des Prüfarztes ausschließen. ○ Ausschlusskriterium 12: Überarbeitung mit dem Hinweis, dass ein <i>Screening</i> auf eine Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder eine bekannte aktive Hepatitis-B- (positives HBs-Ag) oder -C-Infektion gemäß den lokalen Anforderungen durchgeführt werden sollte. Auch Patienten mit positiver Hepatitis-C-Virus (HCV)-Serologie oder Probanden, die gegen HCV behandelt werden und deren Viruslast nicht nachweisbar ist, sind teilnahmeberechtigt. ○ Ausschlusskriterium 13: Überarbeitung, sodass Patienten mit einer aktiven Autoimmunerkrankung, die innerhalb von drei Monaten vor der Randomisierung eine systemische Behandlung erforderten, ausgeschlossen werden, statt wie zuvor angegeben zwei Jahre.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		○ Ausschlusskriterium 14: Überarbeitung, sodass Patienten mit einer aktiven Infektion, die eine systemische Therapie erfordert und die innerhalb von 7 Tagen vor der Randomisierung nicht vollständig abgeklungen ist, ausgeschlossen werden, statt wie bisher 14 Tage. ○ Ausschlusskriterium 15: Überarbeitung, sodass Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung ausgeschlossen werden, anstatt wie zuvor angegeben innerhalb von 6 Monaten vor der ersten Dosis der Studienbehandlung. Patienten mit Herzrhythmusstörungen, die seit > 1 Monat vor der Randomisierung Medikamente gegen Herzrhythmusstörungen benötigen, sind ausgeschlossen, im Gegensatz zu > 1 Monat vor der ersten Dosis der Studienbehandlung, wie zuvor angegeben. ○ Ausschlusskriterium 16: Überarbeitung, sodass Patienten mit Metastasen des zentralen Nervensystems (ZNS) und/oder karzinomatöse Meningitis haben, ausgeschlossen werden, wenn dies eine Folge eines Magen-/Gebärmutterhalskarzinoms ist. ○ Ausschlusskriterium 18: Überarbeitung, sodass Patienten die einen größeren chirurgischen Eingriff ≤ 28 Tage (oder sich innerhalb von ≤ 14 Tagen vor der Randomisierung nicht vollständig von der Operation erholt haben) ausgeschlossen sind, im Gegensatz zur ersten Dosis der Studienbehandlung, wie zuvor angegeben. <u>Begründung:</u> Diese Änderungen wurden vorgenommen, um die Auswahlkriterien für die Studienteilnahme weiter zu verfeinern. ○ Ausschlusskriterium 2: Die Verkürzung des Zeitfensters der letzten Strahlentherapie von 28 auf 14 Tage ermöglicht einen schnelleren Beginn der systemischen Therapie. Die Auswirkungen der lokalen Strahlentherapie sind in der Regel innerhalb von 14 Tagen abgeklungen. Ausschlusskriterium 2 verlangt jedoch, dass sich die Patienten von allen damit verbundenen Toxizitäten erholen müssen, um den Ausschluss von Patienten zu gewährleisten, bei denen die damit verbundenen Toxizitäten länger als das Zeitfenster von 14 Tagen seit der letzten Strahlentherapie andauern.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		○ Ausschlusskriterium 4: Ermöglichung der Verwendung systemischer Kortikosteroide speziell als Prämedikation für die Verwendung von Kontrastmitteln in der radiologischen Bildgebung. Diese begrenzte Verwendung systemischer Kortikosteroide wird wahrscheinlich nicht die Wirksamkeit des Studienmedikaments beeinflussen. ○ Ausschlusskriterien 5, 15 und 18: Alle Bestätigungen der Auswahlkriterien sollen zum Zeitpunkt der Randomisierung vorliegen, bevor die erste Dosis des Studienmedikaments verabreicht wird. ○ Ausschlusskriterium 10: Aufnahme von Patienten mit partieller Magenausgangsobstruktion, die nicht an anhaltendem/wiederkehrendem Erbrechen leiden. Diese Patienten sind in der Lage, das Schlucken von Capecitabin zu tolerieren und müssen nicht von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen werden. ○ Ausschlusskriterium 11: Aufnahme von Patienten ohne signifikante Magenblutung sowie von Patienten mit behandelten Magengeschwüren. Diese Patienten sind klinisch stabil und können gefahrlos an der Studie teilnehmen. ○ Ausschlusskriterium 12: Ermöglichung eines <i>Screenings</i> auf HIV, Hepatitis B oder Hepatitis C gemäß den lokalen Anforderungen, so dass die Studienzentren/-regionen die lokalen Anforderungen für ein <i>Screening</i> auf diese Krankheiten erfüllen können. In anderen Studienzentren/-regionen ist ein <i>Screening</i> auf diese Erkrankungen nicht vorgeschrieben. Aufnahme von Patienten mit positivem HCV-Serologie-, aber negativem HCV-RNA-Test sowie von Patienten, die gegen HCV behandelt werden und deren Viruslast nicht nachweisbar ist, da bei diesen Patienten das Risiko eines HCV-Rezidivs unter der Studienbehandlung sehr gering ist und sie sicher an der Studie teilnehmen können. ○ Ausschlusskriterium 13: Die Auswirkungen einer systemischen Behandlung von Autoimmunerkrankheiten sollten innerhalb von drei Monaten abgeklungen sein und die Wirksamkeit des Studienmedikaments nicht beeinträchtigen. ○ Ausschlusskriterium 14: Ein Zeitfenster von sieben Tagen ist ausreichend, um zu bestätigen, dass eine aktive Infektion, die eine systemische Therapie erfordert, abgeklungen ist. ○ Ausschlusskriterium 16: Es soll festgelegt werden, dass die ZNS-Metastasen und/oder die karzinomatöse Meningitis spezifisch mit einem Magen-/Gebärmutterhalskarzinom zusammenhängen müssen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		• Aktualisierung der Screening-Labortests, sodass die Eignung der Patienten auf der Grundlage von zentralen und/oder lokalen Labortests bestimmt wird. • Falls eine erneute Untersuchung erforderlich ist, werden die lokalen Labors genutzt, ohne dass eine zusätzliche Probenentnahme für die Einreichung im zentralen Labor erforderlich ist. • Es wurde eine Formulierung hinzugefügt, die ab Zyklus 2 die Entnahme von Laborproben bis zu 48 Stunden vor Beginn der Studienbehandlung erlaubt. • Begründung: • Verwendung lokaler Labordaten für die Beurteilung der Eignung, um die Randomisierung und den Beginn der Behandlung in dieser Patientengruppe zu beschleunigen. • Verringerung doppelter Probenahmen, wenn eine erneute Untersuchung erforderlich ist. • Angleichung des Zeitfensters für die Sammlung von Labordaten an andere Studienbeurteilungen vor der Behandlung ab Zyklus 2. • Reduzierung der Zeitpunkte für die Vitalparameter wie folgt: Streichen der C2D1-Bewertung; Messung der Vitalparameter bei den C1D1-Bewertungen alle 30 (± 10) Minuten, im Gegensatz zu den zuvor angegebenen 15 (± 5) Minuten; und Messung der Vitalparameter bei nachfolgenden Zolbetuximab/Placebo-Infusionen alle 60 (± 10) Minuten statt wie bisher alle 30 (± 10) Minuten, wenn während der C1D1-Zolbetuximab/Placebo-Infusion oder während des C1D1-Beobachtungszeitraums nach der Infusion keine UE $\geq$ Grad 2 beobachtet wurden. • Begründung: Die Zeitintervalle für die Überprüfung der Vitalzeichen wurden auf der Grundlage einer Überprüfung der verfügbaren Vitalzeichendaten aus laufenden und abgeschlossenen klinischen Studien reduziert. Diese Überprüfung ergab, dass klinisch bedeutsame Veränderungen der Vitalparameter durch Vitalparameterkontrollen in den vorgeschlagenen Zeitabständen hätten erkannt werden können. • Hinzufügen eines Urin-Schwangerschaftstests für sechs Monate nach Abschluss der Studienbehandlung, um den Anforderungen der örtlichen Gesundheitsbehörde zu entsprechen. • Begründung: Diese Änderung beruht auf der Rückmeldung der örtlichen Gesundheitsbehörde, die eine zusätzliche Nachuntersuchung auf Schwangerschaft im Urin fordert. • Die Einleitung wurde mit Daten aus den neuesten klinischen Studien aktualisiert, einschließlich der wichtigsten Sicherheitsinformationen und der Risiko-Nutzen-Bewertung.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		• Diese Änderungen wurden vorgenommen, um das Protokoll an die neueste Version der Prüfarztbroschüre anzupassen. • Hinzufügen eines Sicherheitshinweises zum Absetzen von Zolbetuximab/Placebo bei Verdacht auf posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES). Die PRES-Diagnose muss durch Bildgebung des Gehirns, vorzugsweise durch Magnetresonanztomographie (MRT), bestätigt werden. • Die folgenden Änderungen wurden für nicht-hämatologische und hämatologische Toxizitäten vorgenommen: ○ Für Erbrechen des Grades 2 wurde hinzugefügt, dass, wenn die Infusion aufgrund von Erbrechen des Grades 3 unterbrochen werden muss, die Infusion so lange unterbrochen werden sollte, bis das Erbrechen auf $\leq$ Grad 1 zurückgeht. ○ Übelkeit des Grades 4 ist in den <i>Common Terminology Criteria For Adverse Events</i> v4.03 nicht definiert. Wenn der Prüfarzt die Übelkeit als Grad 4 einstuft, wird sie gemäß dem lokalen Behandlungsstandard behandelt. ○ Bei Neutropenie des Grades 2 und Thrombozytopenie des Grades 2 ist die Infusion von Zolbetuximab im Falle einer Neutropenie fortzusetzen. Wenn die Behandlung aufgrund einer Neutropenie $\geq$ Grad 3 unterbrochen wird, wird die Behandlung so lange unterbrochen, bis sich die absolute Neutrophilenzahl auf $\leq$ Grad 1 verbessert. ○ Wird die Behandlung bei Neutropenie, febriler Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie unterbrochen, so ist sie mit einer Verzögerung von mehr als 28 Tagen ab dem Zeitpunkt, zu dem die nächste Studienbehandlung verabreicht werden sollte, abzubrechen. <u>Begründung:</u> Um die Wahrscheinlichkeit zu verringern, dass das Studienmedikament bei Verdacht auf PRES fortgesetzt wird, basierend auf einem Bericht eines Falls zu PRES bei einem Patienten, der in einer laufenden klinischen Studie eine Zolbetuximab-Monotherapie erhielt. Ein möglicher kausaler Zusammenhang mit dem Studienmedikament konnte in diesem Fall nicht ausgeschlossen werden. Für nicht-hämatologische und hämatologische Toxizitäten gelten die folgenden Begründungen: ○ Erbrechen des Grades 2 - um eine Fortsetzung der Infusion bei Erbrechen des Grades 2 zu ermöglichen, es sei denn, der Patient erholt sich von Erbrechen des Grades 3; in diesem Fall sollte die Infusion so lange unterbrochen werden, bis das Erbrechen auf $\leq$ Grad 1 zurückgeht.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		○ Übelkeit des Grades 4 - Spezifizierung, dass Übelkeit des Grades 4 in CTCAE v4.03 nicht definiert ist; wenn jedoch der Schweregrad eines Übelkeitereignisses vom Prüfarzt als Grad 4 eingeschätzt wird, sollte die Behandlung gemäß dem lokalen Behandlungsstandard erfolgen. ○ Neutropenie des Grades 2 oder Thrombozytopenie des Grades 2 - um die Fortsetzung der Infusion bei Ereignissen des Grades 2 zu ermöglichen, es sei denn, der Patient erholt sich von einem Ereignis des Grades 3; in diesem Fall sollte die Infusion so lange unterbrochen werden, bis das Ereignis auf $\leq$ Grad 1 zurückgeht. ○ Definition des Zeitfensters für den Abbruch der Zolbetuximab/Placebo- oder CAPOX-Behandlung bei hämatologischer Toxizität. Zu den nicht-substanziellen Protokolländerungen gehörten kleinere administrative Änderungen, einschließlich der Kontaktangaben des wichtigsten Studienpersonals, Abkürzungen, Tippfehler, Format, Nummerierung und Konsistenz des gesamten Protokolls sowie Aktualisierungen zur Infusionsrate von Zolbetuximab, Leitlinien zur Einnahme von CAPOX, Aktualisierungen zu den Details zur Behandlung mit Oxaliplatin, des Zeitpunkts des Elektrokardiogramms, der Fortführung der Behandlung mit Zolbetuximab nach Absetzen von CAPOX, der Begleitmedikation, des Zeitpunktes der <i>Screening</i>-Bildgebung, des Zeitpunktes der elektronischen klinischen Ergebnisbeurteilung, des Beobachtungszeitraum nach der Infusion und infusionsbedingte Reaktionen, der Erfassung von unerwünschten Ereignissen und der Interimsanalyse. Nicht-substanzielles Amendment 1 Die wichtigsten Änderungen des nicht-substanziellen Amendments 1 vom 06. Januar 2021 sind im Folgenden zusammengefasst: • Lockerung der Anforderungen an die Reihenfolge der Verabreichung, so dass Zolbetuximab/Placebo vor der Chemotherapie verabreicht werden konnte. <u>Begründung:</u> Es sind keine signifikanten Auswirkungen auf die Sicherheit der Patienten durch die Reihenfolge der Verabreichung der Dosierung zu erwarten. • Klarstellung, dass die Dosisanpassung unabhängig von einem Zusammenhang mit der Medikation erfolgen muss. <u>Begründung:</u> Es wurde eine Erklärung hinzugefügt, um das Verständnis der Anwendung von Dosisänderungen unabhängig von der Kausalität zu erleichtern. • Klarstellung, dass Zytokine/Chemokine/Tryptase zentral gesammelt werden müssen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<u>Begründung:</u> Zum besseren Verständnis der erforderlichen Laboruntersuchungen, wenn die Kriterien für infusionsbedingte Reaktionen erfüllt sind. - Die Laborentnahme im 48-Stunden-Fenster von Zyklus 1 Tag 1 wurde geändert, sodass diese im Zyklus 1 Tag 1 beginnt. <u>Begründung:</u> Diese Änderung wurde vorgenommen, um ein klinisch sinnvolles Zeitfenster für die Laborbestimmung vor der Dosierung festzulegen. - Die Erfassung von unerwünschten Ereignissen soll zum Zeitpunkt der vollständigen Einverständniserklärung beginnen. <u>Begründung:</u> Klarstellung, dass die Erfassung von unerwünschten Ereignissen und Begleitmedikation zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der vollständigen Einverständniserklärung beginnen muss, im Gegensatz zur Unterzeichnung der Einverständniserklärung für das Teil-Screening. - Klargestellung, dass die eCOA-Bewertungen nur für Zolbetuximab/Placebo-Visiten vorgenommen werden müssen, wenn CAPOX zu einem anderen Zeitpunkt abgesetzt wird. <u>Begründung:</u> Klarstellung, dass die eCOA-Bewertungen der Studie nur bei den Zolbetuximab/Placebo-Behandlungsvisiten, am Ende der Behandlung sowie bei den 30- und 90-tägigen Sicherheitsnachuntersuchungen vorgenommen werden müssen. - Aktualisierung des Zeitfensters für die 30-tägige Sicherheitsnachbeobachtung von + 7 Tage auf ± 7 Tage. <u>Begründung:</u> Festlegung eines größeren Zeitfensters für die 30-Tage-Sicherheits-Follow-up-Visite und Angleichung an das Zeitfenster für die 90-Tage-Sicherheits-Follow-up-Visite. - Angepasste Einschränkungen für die CAPOX-Dosis-Re-Eskalation nach einer Dosisanpassung aufgrund von Arzneimittel-bedingten unerwünschten Ereignissen. <u>Begründung:</u> Es wird nicht empfohlen, die CAPOX-Dosis zu erhöhen, wenn das unerwünschte Ereignis mit CAPOX zusammenhängt. - Präzisierung der Abbruchkriterien und Dosierungsanweisungen für Zolbetuximab/Placebo und Chemotherapie, wenn mehr als 28 Tage bis zur nächsten geplanten Dosis vergehen. <u>Begründung:</u> Zum besseren Verständnis der Studienanforderungen für das Absetzen in Bezug auf die Dauer der Dosisunterbrechung.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		- Der Hinweis auf die maximale Anzahl der zulässigen Oxaliplatin-Dosen wurde zur Verdeutlichung hinzugefügt. <u>Begründung:</u> Hervorhebung der maximalen Anzahl an Oxaliplatin-Behandlungen. - In den Hinweisen zur Behandlung von Übelkeit/Erbrechen wurde die Anweisung hinzugefügt, die Infusionsrate zu verringern. <u>Begründung:</u> Zusätzliche Hinweise zum Umgang mit häufigen unerwünschten Ereignissen, die während der Infusion des Studienmedikaments beobachtet werden. - Präzisierung des Zeitpunkts der Zolbetuximab-Infusion. <u>Begründung:</u> Der maximale Infusionszeitrahmen wurde entfernt, um ihn an die überarbeiteten Stabilitätsanforderungen für Zolbetuximab in der Prüfarztbroschüre anzupassen. - Abschnitt 12.9 wurde hinzugefügt, um akzeptierte alternative Verfahren anzuwenden, wenn Standardverfahren nicht eingehalten werden können. <u>Begründung:</u> Beschreibung der vorrangig zu verwendenden Verfahren und alternativen Methoden zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit im Falle von Störungen des Studienbetriebs in den Studienzentren. - Hinzufügen eines Hinweises auf eine mögliche COVID-19-Impfung. <u>Begründung:</u> Hinzufügen eines Textabschnittes als Anleitung für Fälle, in denen ein Lebendimpfstoff zur COVID-19-Prävention benötigt wird. - Angepasste Dosisänderung nach akuter laryngopharyngealer Dysästhesie. <u>Begründung:</u> Für mehr Klarheit im Umgang mit unerwünschten Ereignissen. - Zusätzliche Angaben über die Natriumchlorid-Injektion zur Verwendung als Placebo. <u>Begründung:</u> Erläuterung der Verwendung von 0,9 %-iger Natriumchlorid-Injektion für beide Behandlungsarme und der Beschaffung durch die Studienzentren. - Kleinere Änderungen administrativer Art (z. B. Tippfehler, Format, Nummerierung und Konsistenz im gesamten Protokoll). <u>Begründung:</u> Klarstellung des Protokolls und Gewährleistung eines vollständigen Verständnisses der Studienverfahren.

		Substanzielles Amendment 3 (Länderspezifisch für China) Die wichtigsten Änderungen des substanziellen Amendments 3 vom 29. August 2019 sind im Folgenden zusammengefasst: Aktualisierung des Einschlusskriteriums 14, um zu präzisieren, dass der Patient ein bekanntes HER2-negatives Karzinom des Magens oder GEJ hat. <u>Begründung:</u> Prüfarzte in China ziehen den bekannten HER2-Status heran, um die Teilnahmeberechtigung zu bestimmen, da HER2 bei fortgeschrittenem Magenkarzinom in China routinemäßig als Standardbehandlung getestet wird. Der Gewebebedarf wurde auf fünf formalinfixierte, paraffineingebettete (FFPE) ungefärbte Objektträger reduziert. Die Option, FFPE-Tumorgewebeblöcke einzureichen, wurde gestrichen. Die Option für zentrale HER2-Tests wurde gestrichen. <u>Begründung:</u> Zur Verringerung der Belastung der Patienten in China, wurde der Gewebebedarf auf fünf Objektträger beschränkt, was die Mindestanzahl ist, die für einen zentralen Test auf den Biomarker CLDN18.2 benötigt wird, um die Teilnahmeberechtigung zu bestimmen. Die Verringerung der erforderlichen Anzahl von FFPE-Objektträgern ist das Ergebnis der Abschaffung der zentralen Untersuchung und HER2-Tests. Die Prüfarzte in China werden sich auf den bekannten HER2-Status verlassen, um die Studienteilnahme zu bestimmen, da HER2 in China routinemäßig als Standardbehandlung bei fortgeschrittenem Magenkarzinom getestet wird. Die Streichung der Einsendung eines FFPE-Tumorgewebeblocks an das Zentrallabor spiegelt die lokalen Anforderungen des Standorts wider, die den Versand von Gewebeblöcken außerhalb des Krankenhauses einschränken. Die Entnahme und Analyse von explorativen Biomarker-Proben, optionalen PGx- und Postprogressions-Tumorproben wurden aus dem Protokoll gestrichen. Das Protokoll wurde aktualisiert, um den Hinweis auf die Untersuchung und Analyse dieser Proben zu entfernen. Zu den explorativen Zielkriterien/Endpunkten wird ein Hinweis hinzugefügt, dass genomische und explorative Biomarker-Tests nicht an Proben von Patienten in China durchgeführt werden. <u>Begründung:</u> Zur Verringerung der Belastung der Patienten in China, wurden die explorativen Biomarker-Proben, das optionale PGx und die Tests mit Tumorproben nach der Progression gestrichen. Dadurch verringert sich die Anzahl der Objektträger und Blutproben, die für die Einreichung im Zentrallabor erforderlich sind.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		Zu den nicht-substanziellen Protokolländerungen gehörten kleinere administrative Änderungen, einschließlich der Kontaktangaben des wichtigsten Studienpersonals, Abkürzungen, Tippfehler, Format, Nummerierung und Konsistenz des gesamten Protokolls sowie die Hinzunahme China-spezifischer Informationen, Aktualisierung der Vorabgenehmigung des Sponsors für eine Biopsie zur Erfüllung der Zulassungsvoraussetzungen, Änderung der Anforderungen für zentrale Labortests und Aktualisierung der Gesamtblutmenge. Nicht-substanzielles Amendment 2 (Länderspezifisch für China) Die wichtigsten Änderungen des nicht-substanziellen Amendments 2 vom 11. Januar 2021 sind im Folgenden zusammengefasst: • Lockerung der Anforderungen an die Reihenfolge der Verabreichung, so dass Zolbetuximab/Placebo vor der Chemotherapie verabreicht werden konnte. <u>Begründung:</u> Es sind keine signifikanten Auswirkungen auf die Sicherheit der Patienten durch die Reihenfolge der Verabreichung zu erwarten. • Klargestellung, dass die Dosisänderung unabhängig von einem Zusammenhang mit der Medikation erfolgen muss. <u>Begründung:</u> Es wurde eine Erklärung hinzugefügt, um das Verständnis der Anwendung von Dosisänderungen unabhängig von der Kausalität zu erleichtern. • Klarstellung, dass Zytokine/Chemokine/Tryptase zentral gesammelt werden müssen. <u>Begründung:</u> Zum besseren Verständnis der erforderlichen Laboruntersuchungen, wenn die Kriterien für infusionsbedingte Reaktionen erfüllt sind. • Die Laborentnahme im 48-Stunden-Fenster von Zyklus 1 Tag 1 wurde geändert, sodass diese im Zyklus 1 Tag 1 beginnt. <u>Begründung:</u> Diese Änderung wurde vorgenommen, um ein klinisch sinnvolles Zeitfenster für die Laborbestimmung vor der Dosierung festzulegen. • Die Erfassung von unerwünschten Ereignissen soll zum Zeitpunkt der vollständigen Einverständniserklärung beginnen. <u>Begründung:</u> Klarstellung, dass die Erfassung von unerwünschten Ereignissen und Begleitmedikation zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der vollständigen Einverständniserklärung beginnen muss, im Gegensatz zur Unterzeichnung der Einverständniserklärung für das Teil-Screening.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		• Klargestellung, dass die eCOA-Bewertungen nur für Zolbetuximab/Placebo-Visiten vorgenommen werden müssen, wenn CAPOX zu einem anderen Zeitpunkt abgesetzt wird. <u>Begründung:</u> Klarstellung, dass die eCOA-Bewertungen der Studie nur bei den Zolbetuximab/Placebo-Behandlungsvisiten, am Ende der Behandlung sowie bei den 30- und 90-tägigen Sicherheitsnachuntersuchungen vorgenommen werden müssen. • Aktualisierung des Zeitfensters für die 30-tägige Sicherheitsbeobachtung von + 7 Tage auf ± 7 Tage. <u>Begründung:</u> Festlegung eines größeren Zeitfensters für die 30-Tage-Sicherheits-Follow-up-Visite und Angleichung an das Zeitfenster für die 90-Tage-Sicherheits-Follow-up-Visite. • Angepasste Einschränkungen für die CAPOX-Dosis-Re-Eskalation nach einer Dosisanpassung aufgrund von Arzneimittel-bedingten unerwünschten Ereignissen. <u>Begründung:</u> Es wird nicht empfohlen, die CAPOX-Dosis zu erhöhen, wenn das unerwünschte Ereignis mit CAPOX zusammenhängt. • Präzisierung der Abbruchkriterien und Dosierungsanweisungen für Zolbetuximab/Placebo und Chemotherapie, wenn mehr als 28 Tage bis zur nächsten geplanten Dosis vergehen. <u>Begründung:</u> Zum besseren Verständnis der Studienanforderungen für das Absetzen in Bezug auf die Dauer der Dosisunterbrechung. • Der Hinweis auf die maximale Anzahl der zulässigen Oxaliplatin-Dosen wurde zur Verdeutlichung hinzugefügt. <u>Begründung:</u> Hervorhebung der maximalen Anzahl an Oxaliplatin-Behandlungen. • In den Hinweisen zur Behandlung von Übelkeit/Erbrechen wurde die Anweisung hinzugefügt, die Infusionsrate zu verringern. <u>Begründung:</u> Zusätzliche Hinweise zum Umgang mit häufigen unerwünschten Ereignissen, die während der Infusion des Studienmedikaments beobachtet werden. • Präzisierung des Zeitpunkts der Zolbetuximab-Infusion. <u>Begründung:</u> Der maximale Infusionszeitrahmen wurde entfernt, um ihn an die überarbeiteten Stabilitätsanforderungen für Zolbetuximab in der Prüfarztbroschüre anzupassen. • Abschnitt 12.8 wurde hinzugefügt, um akzeptierte alternative Verfahren anzuwenden, wenn Standardverfahren nicht eingehalten werden können.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<u>Begründung:</u> Beschreibung der vorrangig zu verwendenden Verfahren und alternativen Methoden zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit im Falle von Störungen des Studienbetriebs in den Studienzentren. - Hinzufügen eines Hinweises auf eine mögliche COVID-19-Impfung. <u>Begründung:</u> Hinzufügen eines Textabschnittes als Anleitung für Fälle, in denen ein Lebendimpfstoff zur COVID-19-Prävention benötigt wird. - Angepasste Dosisänderung nach akuter laryngopharyngealer Dysästhesie. <u>Begründung:</u> Für mehr Klarheit im Umgang mit unerwünschten Ereignissen. - Anpassung der Formulierung, um darauf hinzuweisen, dass eine Vorabgenehmigung des Sponsors für Biopsien erforderlich ist, die ausschließlich zum Zweck der Bestimmung der Studieneignung durchgeführt werden. <u>Begründung:</u> Angleichung von Abschnitt 5.7.1 und der Synopse. - Zusätzliche Angaben über die Natriumchlorid-Injektion zur Verwendung als Placebo. <u>Begründung:</u> Erläuterung der Verwendung von 0,9 %-iger Natriumchlorid-Injektion für beide Behandlungsarme und der Beschaffung durch die Studienzentren. - Kleinere Änderungen administrativer Art (z. B. Tippfehler, Format, Nummerierung und Konsistenz im gesamten Protokoll). <u>Begründung:</u> Klarstellung des Protokolls und Gewährleistung eines vollständigen Verständnisses der Studienverfahren. Substanzielles Amendment 4 Die wichtigsten Änderungen des substanziellen Amendments 4 vom 18. Oktober 2021 sind im Folgenden zusammengefasst: - Hinzufügen von weiteren sekundären Endpunkten im Zusammenhang mit HEOR, einschließlich der Bestimmung der körperlichen Funktion, von Schmerzen und des globalen Gesundheitsstatus. <u>Begründung:</u> Nach Rücksprache mit der <i>Food and Drug Administration</i> (FDA) wurde ein wichtiger sekundärer Endpunkt für die Messung der Lebensqualität hinzugefügt, um die Wirkung von Zolbetuximab beim Adenokarzinom des Magens und des GEJ im Rahmen der Nutzenbewertung spezifischer zu untersuchen. - Die Anzahl der für die Zwischenanalyse des Gesamtüberlebens erforderlichen PFS-Ereignisse wurde von 344 auf 300 Ereignisse reduziert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<u>Begründung:</u> Die Anzahl der erforderlichen PFS-Ereignisse wurde auf der Grundlage der Rekrutierungs- und Ereignisakkumulationsraten angepasst, um den Zeitpunkt der Primäranalyse mit einer ausreichenden Power (> 93 %) beizubehalten. • Patienten, die Oxaliplatin erhielten, durften keine Lebendimpfstoffe erhalten. <u>Begründung:</u> Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen bei Patienten, deren Immunsystem durch Chemotherapeutika geschwächt ist, kann zu schweren oder tödlichen Infektionen führen. • Das <i>Per Protocol (PP) Set</i> wurde aus dem Protokoll entfernt. <u>Begründung:</u> Das PP-Set war definiert als Patienten, die die vorgegebenen Kriterien für den Studieneintritt und die Behandlung nicht erfüllen, sowie als Patienten, bei denen keine bildgebende Untersuchung durchgeführt wurde. Die Daten dieser Patienten lassen wahrscheinlich keine angemessene Bewertung der potenziellen Auswirkungen auf den Behandlungsnutzen zu, was möglicherweise zu einem Verzerrungsrisiko führt. Daher wurde die Robustheit des Behandlungsnutzens für den primären Endpunkt stattdessen durch Sensitivitätsanalysen unter Anwendung verschiedener Zensierungsregeln bewertet. Zu den nicht-substanziellen Protokolländerungen gehörten kleinere administrative Änderungen (z. B. Tippfehler, Format, Nummerierung, Liste der Abkürzungen, Konsistenz im gesamten Protokoll), Aktualisierung der Verhütungsrichtlinien, Aktualisierung der Inklusionskriterien für Patienten mit vorheriger Immuntherapie, Klarstellung und Aktualisierung von (Änderungen der) Dosierung von CAPOX und Oxaliplatin, Aktualisierung der Richtlinien für den Umgang mit schwerwiegenden UEs. Substanzielles Amendment 5 (Länderspezifisch für China) Die wichtigsten Änderungen des substanziellen Amendments 5 vom 18. Oktober 2021 sind im Folgenden zusammengefasst: • Hinzufügen von weiteren sekundären Endpunkten im Zusammenhang mit HEOR, einschließlich der Bestimmung der körperlichen Funktion, von Schmerzen und des globalen Gesundheitsstatus.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<u>Begründung:</u> Nach Rücksprache mit der <i>Food and Drug Administration</i> (FDA) wurde ein wichtiger sekundärer Endpunkt für die Messung der Lebensqualität hinzugefügt, um die Wirkung von Zolbetuximab beim Adenokarzinom des Magens und des GEJ im Rahmen der Nutzenbewertung spezifischer zu untersuchen. • Patienten, die Oxaliplatin erhielten, durften keine Lebendimpfstoffe erhalten. <u>Begründung:</u> Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen bei Patienten, deren Immunsystem durch Chemotherapeutika geschwächt ist, kann zu schweren oder tödlichen Infektionen führen. • Die Anzahl der für die Zwischenanalyse des Gesamtüberlebens erforderlichen PFS-Ereignisse wurde von 344 auf 300 Ereignisse reduziert. <u>Begründung:</u> Die Anzahl der erforderlichen PFS-Ereignisse wurde auf der Grundlage der Rekrutierungs- und Ereignisakkumulationsraten angepasst, um den Zeitpunkt der Primäranalyse mit einer ausreichenden Power (> 93 %) beizubehalten. • Das <i>Per Protocol (PP) Set</i> wurde aus dem Protokoll entfernt. <u>Begründung:</u> Das PP-Set war definiert als Patienten, die die vorgegebenen Kriterien für den Studieneintritt und die Behandlung nicht erfüllen, sowie als Patienten, bei denen keine bildgebende Untersuchung durchgeführt wurde. Die Daten dieser Patienten lassen wahrscheinlich keine angemessene Bewertung der potenziellen Auswirkungen auf den Behandlungsnutzen zu, was möglicherweise zu einem Verzerrungsrisiko führt. Daher wurde die Robustheit des Behandlungsnutzens für den primären Endpunkt stattdessen durch Sensitivitätsanalysen unter Anwendung verschiedener Zensierungsregeln bewertet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		Zu den nichtsubstanziellen Protokolländerungen gehörten kleinere administrative Änderungen (z. B. Tippfehler, Format, Nummerierung, Liste der Abkürzungen, Konsistenz im gesamten Protokoll), Klarstellung, dass CTs und MRTs, die als Teil der Routineuntersuchungen gemacht wurden, für Screening und <i>Baseline</i> Tests genutzt werden können, Aktualisierung der Verhütungsrichtlinien, Aktualisierung der Inklusionskriterien für Patienten mit vorheriger Immuntherapie, Klarstellung und Aktualisierung von (Änderungen der) Dosierung von CAPOX und Oxaliplatin, Aktualisierung des Beobachtungszeitraums der Vitalzeichen für die folgende Zolbetuximab/Placebo Infusion, Aktualisierung der Definition von UE, Hinzufügen von Text zur Beschreibung von Umgang mit dem Review und Verifikation von Quelldaten (<i>Source Data</i>). Aktualisierung von Verweisen und Bezeichnungen und Anpassungen an das globale Protokollformat. Nicht-substanzielles Amendment 3 (Länderspezifisch für China) Die wichtigsten Änderungen des nicht-substanziellen Amendments 3 vom 04. Oktober 2023 sind im Folgenden zusammengefasst: Für den Fall, dass Zolbetuximab für die Vermarktung zugelassen wird, wird die Studie als „<i>Phase 4 post-marketing study</i>“ in Übereinstimmung mit der <i>Good Post-marketing Study Practice</i> nach der Marktzulassung auf der Grundlage der zugelassenen Indikation fortgesetzt. Zu den nichtsubstanziellen Protokolländerungen gehörten kleinere administrative Änderungen (z. B. Tippfehler, Format, Nummerierung, Konsistenz im gesamten Protokoll), Aktualisierung von Kontaktdaten, Hinzunahme der Phase-IV-Studie und Aktualisierung von Informationen zur Sammlung von Sicherheitsdaten. Substanzielles Amendment 6 Die wichtigsten Änderungen des substanziellen Amendments 6 vom 04. März 2024 sind im Folgenden zusammengefasst: - Entfernung des IRC. <u>Begründung:</u> Reduzierung der Belastung des Studienpersonals. Die primäre Analyse dieser Studie, basierend auf dem progressionsfreien Überleben gemäß IRC, wurde bereits abgeschlossen. - Entfernung der Nachbeobachtung nach der Behandlung. <u>Begründung:</u> Die primäre Analyse dieser Studie, basierend auf dem progressionsfreien Überleben gemäß IRC, wurde bereits abgeschlossen. Eine lokale Bewertung des progressionsfreien Überlebens ist ausreichend. - Entfernung der Langzeit- und Überlebensnachbeobachtung.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		• <u>Begründung:</u> Die primäre Analyse eine signifikante Verlängerung des PFS und OS unter Zolbetuximab+CAPOX. Das Studienzentrum wird entlastet. • Umstellung des 90-Tage-Sicherheits-Nachsorgevisite auf einen Telefonbesuch, einschließlich der Erfassung von unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. <u>Begründung:</u> Reduzierung der Belastung des Studienpersonals. • Bildgebung wird lokal und nicht bei einem zentralen Bildgebungsdienstleister ausgewertet. Nur lokale Aufnahmen werden im eCRF erfasst. <u>Begründung:</u> Reduzierung der Belastung des Studienpersonals. • Laboruntersuchungen werden lokal und nicht zentral durchgeführt. <u>Begründung:</u> Reduzierung der Belastung für den Patienten (weniger Blutentnahmen) sowie Reduzierung des Aufwands für das Studienpersonal beim Verpacken und Versenden von Blutproben an das Zentrallabor. • Urinanalyse wird ab Zyklus 9+ nur noch bei klinischer Indikation durchgeführt. <u>Begründung:</u> Reduzierung der Belastung für Patienten und Studienpersonal. Urinanalysedaten sind für das Sicherheitsprofil von Zolbetuximab nicht von entscheidender Bedeutung. • Entfernung aller zukünftigen elektronischen klinischen Ergebniserhebungen ab Zyklus 9+ sowie bei allen Folgebesuchen. <u>Begründung:</u> Reduzierung der Belastung für Patienten und Studienpersonal. Die bisher erhobenen Daten sind ausreichend. • Entfernung der Pharmakokinetik (Serum) und ADA-Proben für Zolbetuximab/Placebo zu den Zeitpunkten der Nachbeobachtungsphase: ○ Zolbetuximab/Placebo 30-Tage-Sicherheits-Nachsorgevisite ○ Zolbetuximab/Placebo 90-Tage-Sicherheits-Nachsorgevisite <u>Begründung:</u> Reduzierung der Belastung für Patienten und Studienpersonal. • EKG während der Sicherheits-Nachbeobachtung wird bei der 30-Tage-Sicherheits-Nachsorgevisite nur noch „bei klinischer Indikation“ durchgeführt. <u>Begründung:</u> Reduzierung der Belastung für Patienten und Studienpersonal. • Entfernung der explorativen Biomarker-Probenentnahme (Serum und Plasma) zum Zeitpunkt der Nachbeobachtungsphase: ○ Zolbetuximab/Placebo Studienbehandlungs-Abschlussbesuch <u>Begründung:</u> Reduzierung der Belastung für Patienten und Studienpersonal.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		Zu den nichtsubstanziellen Protokolländerungen gehörten administrative Aktualisierungen, Verbesserungen der Lesbarkeit, um die Dauer des geplanten Studienzeitraums widerzuspiegeln, die Entblindung der Hauptprüfärzte hinsichtlich der Studienintervention zu beschreiben, die spezifischen Anforderungen für China und Japan im globalen Amendment zu klären, Klarstellungen und eine korrekte Auslegung des Protokolls zu gewährleisten und die Änderung von „OG25-Pain plus STO22“ zu „OG25-Pain“. Substanzielles Amendment 7 Die wichtigsten Änderungen des substanziellen Amendments 7 vom 06. Dezember 2024 sind im Folgenden zusammengefasst: Hinzufügen eines Studienabbruchkriteriums, um die Studie abzuschließen, sobald die Patienten auf ein kommerziell vermarktetes und lokal verfügbares Produkt umgestellt haben. <u>Begründung:</u> Zolbetuximab ist in einigen Regionen außerhalb klinischer Studien verfügbar. Zu den nichtsubstanziellen Protokolländerungen gehörten Anpassungen hinsichtlich des Studienpersonals, Hinzufügen einer Anleitung zur Umstellung der Studienteilnehmer auf ein kommerziell vermarktetes und lokal verfügbares Produkt, der Festlegung der Anforderungen an die Sicherheitsberichterstattung, sobald ein Patient auf ein kommerziell vermarktetes und lokal verfügbares Produkt umgestellt wird und nicht mehr an der klinischen Studie teilnimmt, da Zolbetuximab ist in einigen Regionen außerhalb klinischer Studien verfügbar ist, die Aktualisierung der Beschreibung der Flaschen im Protokoll entsprechend der Aktualisierung des Arzneimitteletiketts, Ergänzung relevanter Informationen für den nichtklinischen Hintergrund und die Festlegung, dass der Abschnitt und die Bewertungspläne (Tabellen 11 und 12) für Protokollversionen 7.0 und höher gelten. Außerdem wurden geringfügige administrative Änderungen vorgenommen, z. B. Korrekturen von Tippfehlern, Formatierungsanpassungen, Nummerierung von Abschnitten und Fußnoten sowie weitere redaktionelle Anpassungen zur Konsistenz im gesamten Protokoll.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein- / Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien Ausnahmen von den Einschlusskriterien waren NICHT zulässig. <i>Allgemeine Kriterien:</i> Die vom <i>Institutional Review Board</i> (IRB)/ <i>Independent Ethics Committee</i> (IEC) genehmigte schriftliche Einverständniserklärung und die Datenschutzbestimmungen gemäß den nationalen Vorschriften (z. B. <i>Health Insurance Portability and Accountability Act</i> [HIPAA] Autorisierung für US-Studienzentren) mussten vor allen studienbezogenen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		Verfahren vom Probanden oder seinem gesetzlichen Vertreter (falls zutreffend) eingeholt werden. • Der Patient war zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung gemäß den lokalen Vorschriften volljährig (z. B. ≥ 18 Jahre in den USA). • Weibliche Studienteilnehmerinnen waren teilnahmeberechtigt, wenn sie nicht schwanger waren (d. h. es lag ein negativer Serumschwangerschaftstest zum Zeitpunkt des Screenings vor; Studienteilnehmerinnen mit erhöhtem serum beta human chorionic gonadotropin (βhCG) und einem durch zusätzliche Tests nachgewiesenen negativen Schwangerschaftsstatus waren teilnahmeberechtigt) und mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllten: a. entweder im nicht-gebärfähigen Alter gemäß der Definition in Anhang 12.3 „Anforderungen an die Empfängnisverhütung“ waren b. oder weibliche Patienten im gebärfähigen Alter, die bereit waren, während des gesamten Behandlungszeitraums und für neun Monate nach der letzten Verabreichung von Oxaliplatin und sechs Monate nach der letzten Verabreichung aller anderen Studienmedikamente, die in Anhang 12.3 „Anforderungen an die Empfängnisverhütung“ definierten Richtlinien einzuhalten. • Zustimmung weiblicher Patienten, ab dem <i>Screening</i> und während des gesamten Studienzeitraums sowie für sechs Monate nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation nicht zu stillen. • Zustimmung weiblicher Patienten, ab dem Screening und während des gesamten Studienzeitraums sowie für neun Monate nach der letzten Verabreichung von Oxaliplatin und sechs Monate nach der letzten Verabreichung aller anderen Studienmedikamente keine Eizellen zu spenden. • Männliche Patienten und deren weibliche Partnerinnen im gebärfähigen Alter mussten sich verpflichten, während des Behandlungszeitraums und für sechs Monate nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation eine Empfängnisverhütung gemäß Anhang 12.3 „Anforderungen an die Empfängnisverhütung“ anzuwenden. • Männliche Patienten durften ab dem Screening und während des gesamten Studienzeitraums sowie für sechs Monate nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation kein Sperma spenden. • Männliche Patienten mit einer schwangeren oder stillenden Partnerin(en) mussten sich verpflichten, während des gesamten Studienzeitraums und für sechs Monate nach der letzten Verabreichung der Studienbehandlung enthaltsam zu bleiben oder ein

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		Kondom zu benutzen, solange die Partnerin schwanger ist oder stillt. - Der Patient erklärte sich bereit, während der Behandlung mit der Studienmedikation nicht an einer anderen Interventionsstudie teilzunehmen. <i>Krankheitsspezifische Kriterien:</i> - Der Patient hatte eine histologisch bestätigte Diagnose eines Adenokarzinoms des Magens oder GEJ. - Der Patient hatte eine radiologisch bestätigte, lokal fortgeschrittene, inoperable oder metastasierte Erkrankung innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung. - Der Patient hatte eine radiologisch auswertbare Erkrankung (messbare und / oder nicht messbare Erkrankung gemäß <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> [RECIST] Version 1.1), die ≤ 28 Tage vor der Randomisierung lokal beurteilt wurde. Bei Patienten mit nur einer auswertbaren Läsion und einer vorangegangenen Strahlentherapie ≤ drei Monate vor der Randomisierung musste die Läsion entweder außerhalb des Bereichs der vorangegangenen Strahlentherapie liegen oder eine dokumentierte Progression nach der Strahlentherapie aufweisen. - Der Tumor des Patienten exprimiert CLDN18.2 in ≥ 75 % der Tumorzellen und wies eine moderate bis starke membranöse Färbung anhand eines zentralen Immunhistochemie (IHC)-Tests auf. - Der Patient hatte einen bekannten HER2-negativen Magen- oder GEJ-Tumor. <i>Physikalische oder Laborbefunde:</i> - ECOG-PS von 0 bis 1. - Der Patient hatte nach Ansicht des Prüfarztes eine prognostizierte Lebenserwartung von ≥ zwölf Wochen. - Die Patienten mussten auf Grundlage der zentral oder lokal analysierten Labortests, die innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung gesammelt wurden, alle folgenden Kriterien erfüllen. Im Falle mehrerer Probenentnahmen innerhalb dieses Zeitraums sollte die letzte Probenentnahme mit verfügbaren Ergebnissen zur Bestimmung der Teilnahme an der Studie herangezogen werden. a. Hämoglobin (Hgb) ≥ 9g/dL. Patienten, die Transfusionen benötigten, waren teilnahmeberechtigt, wenn der Hämoglobin-Wert nach der Transfusion ≥ 9 g/dL betrug. b. Absolute Neutrophilenzahl (ANC) ≥ $1,5 \times 10^9 / L$ c. Thrombozytenzahl ≥ $100 \times 10^9 / L$ d. Albumin ≥ 2,5 g/dL e. Gesamtbilirubin ≤ 1,5 x des oberen Wertes des Normbereichs (ULN) ohne Lebermetastasen (oder < 3,0 x ULN, wenn Lebermetastasen vorhanden waren) f. Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		$\leq 2,5 \times \text{ULN}$ ohne Lebermetastasen (oder $\leq 5 \times \text{ULN}$, wenn Lebermetastasen vorhanden waren) g. Geschätzte Kreatinin-Clearance $\geq 30 \text{ mL/min}$ h. Prothrombinzeit (PT) / internationales normalisiertes Verhältnis (INR) und PTT $1,5 \times \text{ULN}$ (außer bei Patienten, die eine Antikoagulationstherapie erhielten) <u>Ausschlusskriterien</u> Ausnahmen von den Ausschlusskriterien waren NICHT zulässig. Patienten, die eine der folgenden Ausschlusskriterien vor der Aufnahme in die Studie erfüllten, waren nicht zur Studienteilnahme berechtigt: <i>Verbotene Behandlungen oder Therapien:</i> 1. Der Patient hatte eine vorherige systemische Chemotherapie eines lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten Adenokarzinoms des Magens oder des GEJ erhalten. Der Patient durfte aber entweder eine neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie, Immuntherapie oder andere systemische Krebstherapien erhalten haben, sofern diese mindestens sechs Monate vor der Randomisierung abgeschlossen worden war. 2. Der Patient hatte eine Strahlentherapie eines lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten Adenokarzinom des Magens oder des GEJ ≤ 14 Tage vor der Randomisierung erhalten und sich nicht von einer damit verbundenen Toxizität erholt. 3. Der Patient hatte innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung eine Behandlung mit pflanzlichen Arzneimitteln oder anderen Arzneimitteln mit bekannter Antitumoraktivität erhalten. 4. Der Patient hatte innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung eine systemische immunsuppressive Therapie, einschließlich systemischer Kortikosteroide, erhalten. Patienten, die eine physiologische Ersatzdosis von Hydrocortison oder dessen Äquivalent (definiert als bis zu 30 mg Hydrocortison pro Tag oder bis zu 10 mg Prednison pro Tag), eine Einzeldosis systemischer Kortikosteroide oder systemische Kortikosteroide als Prämedikation für die Verwendung von Kontrastmitteln in der radiologischen Bildgebung erhalten hatten, waren zugelassen. 5. Der Patient hatte innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung andere Prüfpräparate oder <i>Devices</i> erhalten.

		<i>Anamnese oder gleichzeitige Erkrankung:</i> 6. Der Patient hatte eine vorherige schwere allergische Reaktion oder Unverträglichkeit gegenüber bekannten Inhaltsstoffen von Zolbetuximab oder anderen monoklonalen Antikörpern, einschließlich humanisierter oder chimärer Antikörper. 7. Der Patient hatte eine bekannte sofortige oder spätere Überempfindlichkeit, Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegen einen Bestandteil der Studienmedikation. 8. Der Patient hatte bereits eine schwere allergische Reaktion oder Unverträglichkeit gegenüber einem Bestandteil von CAPOX. 9. Der Patient hatte einen bekannten DPD. Ein Screening auf DPD-Mangel sollte gemäß den lokalen Bestimmungen durchgeführt werden. 10. Der Patient hatte ein vollständiges <i>Gastric Outlet Syndrom</i> oder ein partielles <i>Gastric Outlet Syndrom</i> mit anhaltendem oder wiederkehrendem Erbrechen. 11. Der Patient hatte signifikante Magenblutungen und / oder unbehandelte Magengeschwüre, durch die der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes von der Teilnahme ausgeschlossen werden würde. 12. Der Patient wies einen positiven Test auf eine HIV-Infektion oder eine bekannte aktive Hepatitis B (definiert als positives HBsAg) oder Hepatitis C-Infektion auf. Ein <i>Screening</i> auf diese Infektionen sollte gemäß den lokalen Bestimmungen durchgeführt werden. a. Bei Patienten, die negativ auf HBsAg, aber positiv auf HBcAb sind, wurde ein HB-DNA-Test durchgeführt. Ein positiver Test führte zum Ausschluss des Patienten. b. Patienten mit positiver Hepatitis-C-Virus (HCV)-Serologie, aber negativen HCV-RNA-Testergebnissen waren teilnahmeberechtigt. c. Patienten, die wegen HCV behandelt wurden und deren Viruslast nicht nachweisbar war, konnten eingeschlossen werden. 13. Der Patient hatte eine aktive Autoimmunerkrankung, die innerhalb der letzten drei Monate vor der Randomisierung eine systemische Behandlung erforderte. 14. Der Patient hatte eine aktive Infektion, die eine systemische Therapie erforderte und innerhalb von sieben Tagen vor der Randomisierung nicht vollständig abgeklungen war. 15. Der Patient hatte eine signifikante kardiovaskuläre Erkrankung, einschließlich einer der folgenden Erkrankungen: a. Herzinsuffizienz (definiert als <i>New York Heart Association</i> Klasse III oder IV), Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, koronare Angioplastie, Stenting, koronare Bypass-Transplantation, zerebrovaskulärer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		Unfall oder hypertensive Krise innerhalb von sechs Monaten vor der Randomisierung. b. Klinisch signifikante ventrikuläre Arrhythmien in der Vorgeschichte (d. h. anhaltende ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern oder <i>Torsades de Pointes</i>) c. QTc-Intervall > 450 msec bei männlichen Patienten; QTc-Intervall > 470 msec bei weiblichen Patienten d. Kongenitales Long-QT-Syndrom in der (Familien-)Anamnese e. Herzrhythmusstörungen, die Antiarrhythmika erfordern (Patienten mit frequenzkontrolliertem Vorhofflimmern seit > 1 Monat vor der Randomisierung waren zugelassen) 16. Der Patient hatte in der Vergangenheit Metastasen des ZNS und / oder eine karzinomatöse Meningitis aufgrund des Magen-/ GEJ Karzinoms. 17. Der Patient hatte eine bekannte periphere sensorische Neuropathie > Grad 1, es sei denn, das Fehlen der tiefen Sehnenreflexe war die einzige neurologische Anomalie. 18. Der Patient hatte einen größeren chirurgischen Eingriff ≤ 28 Tage vor der Randomisierung. a. Der Patient war noch nicht vollständig von einem größeren chirurgischen Eingriff ≤ 14 Tage vor der Randomisierung genesen. 19. Der Patient litt an einer psychiatrischen Erkrankung oder einer sozialen Situation, die nach Einschätzung des Prüfarztes die Teilnahme an der Studie verhindern würde. 20. Der Patient hatte eine andere bösartige Erkrankung, die nach dem klinischen Urteil des Prüfarztes eine Behandlung erforderlich machte. 21. Der Patient litt gleichzeitig an einer Krankheit, Infektion oder einem komorbiden Zustand, der die Fähigkeit des Patienten zur Teilnahme an der Studie beeinträchtigte, den Patienten einem unangemessenen Risiko aussetzte oder der nach Ansicht des Prüfarztes die Interpretation der Daten erschwerte.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 176 Studienzentren in insgesamt 18 Ländern und durchgeführt: Argentinien (5), Kanada (4), China (40), Kroatien (3), Griechenland (7), Irland (2), Japan (12), Südkorea (13), Malaysia (5), Niederlande (2), Portugal (10), Rumänien (9), Spanien (13), Taiwan (4), Thailand (11), Türkei (11), Vereinigtes Königreich (4) und Vereinigte Staaten (11).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration et cetera	Es wurden 507 Patienten im Verhältnis 1:1 in einen von zwei Behandlungsarmen randomisiert: • Arm A (Zolbetuximab in Kombination mit CAPOX): 254 Patienten • Arm B (Placebo in Kombination mit CAPOX): 253 Patienten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		Die Studienteilnehmer erhielten die jeweiligen Behandlungen wie folgt: <u>Zolbetuximab / Placebo</u> Die Patienten erhielten entweder Zolbetuximab oder Placebo als zweistündige intravenöse Infusion. Hinweise für eine Verlangsamung der Erstinfusion, um die Toxizität zu minimieren, können im Arzneibuch und in den Infusionsrichtlinien gefunden werden. Die Patienten erhielten an C1D1 eine Initialdosis von 800 mg/m² Zolbetuximab bzw. Placebo, gefolgt von weiteren Gaben in einer Dosierung von 600 mg/m² alle drei Wochen ab C1D22 (d. h. C1D22, C2D1, C2D22 usw.). Zolbetuximab bzw. Placebo sollte vor CAPOX gegeben werden. Die Flussrate der Infusion wurde im eCRF erfasst. Die intravenöse Infusion konnte unterbrochen oder verlangsamt werden, um die Toxizität zu kontrollieren. <i>Dosismodifikationen für Zolbetuximab / Placebo:</i> Eine Dosissteigerung oder Dosisreduktion für Zolbetuximab/Placebo war nicht zulässig. Eine Neuberechnung der Körperoberfläche sollte nur erfolgen, wenn sich das Gewicht seit der letzten Dosis um mindestens 10 % verändert hatte. <i>Unterbrechung der Behandlung mit Zolbetuximab / Placebo oder dauerhafter Abbruch der Behandlung:</i> Es gab ein zulässiges Zeitfenster von plus sieben Kalendertagen für die Verabreichung von Zolbetuximab/Placebo. Wenn sich die Behandlung mit Zolbetuximab/Placebo um mehr als sieben Kalendertage verzögerte, sollte sie verabreicht werden, sobald der Grund für die Verzögerung beseitigt war, dieser Zeitpunkt galt dann als Tag 1 des nächsten Zyklus. Der Zeitpunkt der nachfolgenden Dosen sollte anhand des Datums der letzten Dosisverabreichung geplant werden. Wurden die Behandlung mit Zolbetuximab/Placebo verzögert, sollte auch die Verabreichung von CAPOX/Capecitabin um die gleiche Zeit verschoben werden. Die Verabreichung konnte wieder aufgenommen werden, wenn die Verabreichung von Zolbetuximab/Placebo wieder aufgenommen wurde, es sei denn, es lagen andere Gründe vor, die eine weitere Verzögerung von CAPOX/Capecitabin nach dem Ermessen des Prüfarztes rechtfertigen. Ausführlichere Informationen zur unvollständigen Dosierung waren dem Handbuch des Apothekers und den Infusionsrichtlinien zu entnehmen. Eine Verzögerung der Zolbetuximab-/Placebo-Behandlung für > 28 Tage ab dem geplanten Beginn der nächsten Zolbetuximab-/Placebo-Behandlung (also > 49 Tage ab der letzten Zolbetuximab-/Placebo-Dosis), aufgrund einer ungeklärten Toxizität im Zusammenhang mit Zolbetuximab / Placebo führte zum Absetzen der Behandlung. Radiologische bildgebende Untersuchungen wurden während den ersten 54 Wochen alle neun Wochen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		(± sieben Tage), gerechnet ab C1D1, und danach alle zwölf Wochen (± sieben Tage) durchgeführt; dieser Zeitplan sollte unabhängig von einer Verzögerung der Behandlung eingehalten werden. Ein Fall eines posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndroms (PRES) wurde bei Patienten, die Zolbetuximab erhielten, berichtet. Bei Verdacht auf PRES sollte Zolbetuximab/Placebo abgesetzt werden. Die PRES-Diagnose sollte durch Bildgebung des Gehirns, vorzugsweise durch ein MRT, bestätigt werden. <i>Prämedikation mit Antiemetika:</i> Eine antiemetische Prämedikation (prophylaktische Antiemetika) sollte vor jeder Behandlung mit der Studienmedikation verabreicht werden. Patienten unter Zolbetuximab mussten keine Prämedikation zur Vorbeugung von <i>Infusion Related Reactions</i> (IRR)s erhalten; die Patienten sollten jedoch engmaschig auf IRRs überwacht werden, um eine frühzeitige Erkennung und Behandlung zu ermöglichen. • Antiemetische Prämedikation ○ Einleitung einer intravenösen antiemetischen Prämedikation vor der Behandlung oder ○ Beginn einer oralen antiemetischen Prämedikation mindestens 30 Minuten vor der Behandlung mit der Studienmedikation. • Zur antiemetischen Prämedikation gemäß Studienprotokoll waren unter anderem folgende Wirkstoffgruppen empfohlen: ○ NK-1-Rezeptorblocker ○ 5-HT₃Rezeptorblocker* * Um das Risiko von <i>Torsades de Pointes</i> zu minimieren, sollten 5-HT₃Blocker an Patienten mit bestehender oder sich möglicherweise entwickelnder QTcVerlängerung, mit Vorsicht verabreicht werden. Die antiemetische Prämedikation sollte gemäß dem institutionellen Behandlungsstandard, den veröffentlichten Leitlinien und der jeweiligen Gebrauchsinformation verabreicht werden. <i>Kortikosteroide:</i> • Die Auswirkungen von Kortikosteroiden auf die potenzielle Wirksamkeit von Zolbetuximab sind nicht bekannt. Daher sollten Kortikosteroide als prophylaktisches Antiemetikum nach Möglichkeit vermieden oder minimiert werden. • Bei der ersten Gabe von Zolbetuximab/Placebo sollte die prophylaktische Anwendung von Kortikosteroiden vermieden werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<u>CAPOX</u> Die Patienten wurden mit CAPOX bis zur vom IRC bestätigten Krankheitsprogression oder für insgesamt acht Behandlungen über acht oder mehr Zyklen behandelt (jeder Zyklus war definiert als etwa drei Wochen, entsprechend etwa 21 Tage). Oxaliplatin wurde an Tag 1 eines jeden Zyklus verabreicht, während Capecitabin zweimal täglich an den Tagen 1 bis 14 eingenommen wird. Nach acht Behandlungen mit CAPOX konnten die Patienten nach Ermessen des Prüfarztes weiterhin zweimal täglich Capecitabin an den Tagen 1 bis 14 eines jeden Zyklus erhalten, bis die Kriterien für das Absetzen der Studienbehandlung erfüllt waren. CAPOX sollte nach der Zolbetuximab/Placebo verabreicht werden. Die Behandlung bestand aus folgenden Komponenten: • Oxaliplatin: 130 mg/m² intravenöse Infusion an Tag 1 eines jeden Zyklus über zwei Stunden (oder länger gemäß institutionellem Behandlungsstandard) für maximal acht Behandlungen. (vor jeder Oxaliplatin-Infusion [vor jeder antiemetischen Behandlung] und nach Abschluss jeder Oxaliplatin-Infusion muss ein EKG durchgeführt und lokal beurteilt werden. Das EKG sollte bis zu 48 Stunden vor und bis zu sechs Stunden nach jeder Oxaliplatin-Infusion durchgeführt werden. Die Verabreichung von Oxaliplatin und die Elektrolytwerte sollten bei Patienten mit Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und/oder Hypokalzämie des Grades 1 oder 2 nach dem Ermessen des Prüfarztes gehandhabt werden.) • Capecitabin: Orale Gabe von 1.000 mg/m² zweimal täglich (bid) (die tägliche Gesamtdosis beträgt 2.000 mg/m²) an den Tagen 1 bis 14 eines jeden Zyklus. Capecitabin konnte nach dem Ermessen des Prüfarztes über 8 Behandlungen hinaus fortgesetzt werden. ○ Wenn möglich, sollte die erste Dosis Capecitabin an Tag 1 vor Ort unter Aufsicht des Klinikpersonals verabreicht werden. ○ Wird die erste Dosis Capecitabin an Tag 1 eines Zyklus zu spät verabreicht, um die zweite Dosis noch am selben Tag zu verabreichen, sollte die letzte Dosis dieses Zyklus am Morgen des 15. Tages eingenommen werden. ○ Capecitabin sollte innerhalb von 30 Minuten nach einer Mahlzeit eingenommen werden. <i>Dosismodifikationen für CAPOX</i> Es gab ein zulässiges Zeitfenster von plus sieben Kalendertagen für die Verabreichung von CAPOX. Verzögerte sich die CAPOX-Behandlung um mehr als sieben Kalendertage, sollte sie beim nächsten geplanten Zolbetuximab/P lacebo-Behandlungstermin, d. h. am Tag 1 des nächsten Zyklus, verabreicht werden. Der Zeitpunkt der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		nachfolgenden Dosen sollte anhand des Datums der letzten Dosis festgelegt werden. Wurde die Behandlung mit Capecitabin verzögert oder unterbrochen wird, konnte Capecitabin verabreicht werden, sobald der Grund für die Verzögerung oder Unterbrechung beseitigt war. Die Verzögerung/Unterbrechung der Behandlung sollte als verlorene Behandlungstage betrachtet werden, und verpasste Dosen sollten nicht ersetzt, sondern das geplante Behandlungsschema beibehalten werden. Dosierung und Dosisanpassungen sollten auf Grundlage des institutionellen Behandlungsstandards, der genehmigten Packungsbeilage, der Fachinformation oder der lokalen Produktinformation des Herstellers für jeden Wirkstoff (Oxaliplatin, Capecitabin) und der allgemeinen Leitlinien erfolgen. Die erste Dosis von CAPOX sollte nicht verändert werden. Nach der Beurteilung der Verträglichkeit sollten Dosisanpassungen auf der Grundlage des Urteils des Prüfarztes unter Verwendung des institutionellen Behandlungsstandards, der genehmigten Packungsbeilage, der Fachinformation oder der lokalen Produktinformationen und/oder der empfohlenen Kriterien in Tabelle 5 des Studienprotokolls auf der Grundlage der maximalen hämatologischen oder nicht-hämatologischen Toxizitätsdaten aus dem vorangegangenen Zyklus gemäß Tabelle 6 bzw. Tabelle 7 des Studienprotokolls vorgenommen werden. Die Kriterien für die Dosisreduktion bei Oxaliplatin-bedingter Neurotoxizität sind in Tabelle 8 des Studienprotokolls aufgeführt. Die Dosis jeder Komponente konnte unabhängig von der anderen Komponente auf der Grundlage der beobachteten spezifischen Toxizitäten reduziert werden. Es wurde empfohlen, nicht mehr als zwei Dosisreduzierungen pro Medikament und Patient vorzunehmen (siehe Tabelle 5 des Studienprotokolls). Eine Dosis Re-Eskalation wurde nach behandlungsbedingten UE nicht empfohlen. Eine Dosis Re-Eskalation von Capecitabin war zulässig, nachdem der Prüfungsteilnehmer acht Zyklen oder acht Dosen CAPOX abgeschlossen und/oder Oxaliplatin dauerhaft abgesetzt hatet, falls der Prüfarzt Capecitabin fortsetzen wollte. War eine weitere Dosisreduzierung über die in Tabelle 5 genannten Kriterien hinaus erforderlich, sollte die betroffene Komponente von CAPOX abgesetzt werden. Sofern klinisch angemessen, konnten Patienten, bei denen aufgrund einer aufgetretenen Toxizität eine Verzögerung oder ein Abbruch der Behandlung mit CAPOX erforderlich war, weiterhin Zolbetuximab / Placebo erhalten. Wurde die Behandlung mit CAPOX abgesetzt, sollten die Patienten mindestens wöchentlich untersucht werden, bis sich die Toxizität ausreichend gebessert hatte. Danach konnte die Therapie gemäß nachfolgender Tabelle neu gestartet werden. Bei Verzögerung der Studienbehandlung aufgrund einer ungeklärten Toxizität in Verbindung mit CAPOX um mehr als 28 Tage ab dem Zeitpunkt, an dem die nächste Studienbehandlung verabreicht werden sollte (also mehr als

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen												
		49 Tage ab der letzten Dosis von CAPOX), musste der Patient die Behandlung mit CAPOX (beide Komponenten) abbrechen. <table> <tr> <td></td><td>Oxaliplatin</td><td>Capecitabin</td></tr> <tr> <td>Initialdosis</td><td>130 mg / m²</td><td>1.000 mg / m² (bid)</td></tr> <tr> <td>Dosisreduktion Level 1</td><td>100 mg / m²</td><td>750 mg / m² (bid)</td></tr> <tr> <td>Dosisreduktion Level 2</td><td>75 mg / m²</td><td>500 mg / m² (bid)</td></tr> </table> Wurde bei einem Patienten Capecitabin abgesetzt oder unterbrochen, sollte Oxaliplatin während der ersten acht Behandlungen ebenfalls abgesetzt oder unterbrochen werden, bis die Behandlung mit Capecitabin wieder aufgenommen wurde. Weitere Informationen sind der genehmigten Packungsbeilage, der Fachinformation oder der lokalen Produktinformation des Herstellers für jeden Wirkstoff (Oxaliplatin, Capecitabin) zu entnehmen. Wurde die Gabe von Capecitabin verzögert oder unterbrochen, sollten die versäumten Dosen nicht zu einem späteren Zeitpunkt im Zyklus nachgeholt werden. Die Verabreichung von Capecitabin war an Tag 14 (oder gegebenenfalls am Morgen des 15. Tages) eines jeden Zyklus zu beenden. <u>Dauer der Behandlung:</u> Die Behandlung mit Zolbetuximab/ Placebo erfolgte bis zur radiologischen Krankheitsprogression beurteilt durch ein IRC, dem Abbruch der Studienmedikation aus Toxizitätsgründen, dem Beginn einer weiteren Anti-Krebs Therapie oder dem Eintreten weiterer Kriterien für einen Behandlungsabbruch. Die Patienten erhalten außerdem bis zu acht Behandlungen mit CAPOX, gefolgt von weiteren Gaben von Capecitabin alleine nach Ermessen des Prüfarztes über mehr als acht Behandlungen, bis die Kriterien für einen Behandlungsabbruch erfüllt waren. <u>Kriterien für die Fortsetzung der Behandlung</u> Nach Studienende konnte Zolbetuximab Patienten weiter zur Verfügung gestellt werden, die noch eine Studienbehandlung erhielten und davon profitierten, bis ein Kriterium für einen Behandlungsabbruch der Studienmedikation erfüllt war. <u>Absetzen von CAPOX (beide Komponenten) und Fortführung von Zolbetuximab/Placebo</u> Patienten, die CAPOX (oder eine der Komponenten) aus einem anderen Grund als durch das IRC-bestätigte Fortschreiten der Erkrankung abbrechen, konnten die		Oxaliplatin	Capecitabin	Initialdosis	130 mg / m ²	1.000 mg / m ² (bid)	Dosisreduktion Level 1	100 mg / m ²	750 mg / m ² (bid)	Dosisreduktion Level 2	75 mg / m ²	500 mg / m ² (bid)
	Oxaliplatin	Capecitabin												
Initialdosis	130 mg / m ²	1.000 mg / m ² (bid)												
Dosisreduktion Level 1	100 mg / m ²	750 mg / m ² (bid)												
Dosisreduktion Level 2	75 mg / m ²	500 mg / m ² (bid)												

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		Behandlung mit Zolbetuximab / Placebo nach dem Ermessen des Prüfarztes fortsetzen, sofern alle folgenden Bedingungen erfüllt waren: • der Patient hatte mindestens zwei Behandlungen mit CAPOX abgeschlossen; • der Patient erhielt keine andere systemische Chemotherapie, Immuntherapie, Strahlentherapie oder andere Behandlung mit anti-tumoraler Wirkung; • und • der Patient hatte nach Meinung des Prüfarztes weiterhin einen klinischen Nutzen bei akzeptabler Toxizität. Die Patienten sollten weiterhin den Zeitplan für die Untersuchungen im Rahmen der Studienbehandlung einhalten. <u>Absetzen von Zolbetuximab/Placebo und Fortführung von CAPOX (eine oder beide Komponenten)</u> Wurde Zolbetuximab / Placebo aus anderen Gründen als einem vom IRC-bestätigten Fortschreiten der Erkrankung dauerhaft abgesetzt und keine andere Krebsbehandlung begonnen, konnten die Patienten weiterhin mit CAPOX/Capecitabin behandelt werden, bis die Kriterien für den Behandlungsabbruch erfüllt waren. Die Patienten sollten weiterhin den Zeitplan für die Untersuchungen im Rahmen der Studienbehandlung einhalten. <u>Absetzen von Zolbetuximab/Placebo und CAPOX (beide Komponenten)</u> Wurden sowohl Zolbetuximab/Placebo als auch CAPOX (beide Komponenten) aus anderen Gründen als einem vom IRC-bestätigten Fortschreiten der Erkrankung dauerhaft abgesetzt, sollten die Patienten in die Nachbeobachtungsphase nach der Behandlung eintreten und sich weiterhin den bildgebenden Untersuchungen gemäß dem Untersuchungsplan unterziehen. <u>Vorherige Behandlung und Begleitmedikation (medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapie)</u> Alle Medikamente und Begleitbehandlungen, die ab dem Zeitpunkt der vollständigen Einwilligung bis zur 90-tägigen Sicherheitsbeobachtung verabreicht wurden, mussten im eCRF erfasst werden. Die Dokumentation umfasste den Namen des Medikaments, die Indikation, den Verabreichungsweg und das Datum der Verabreichung.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten	<u>Primärer Endpunkt</u> PFS, definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Eintreten einer radiologischen Krankheitsprogression (gemäß RECIST Version 1.1),

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
	Erhebungsmethoden (zum Beispiel Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	beurteilt durch ein IRC oder Tod aus jeglichem Grund, je nachdem, was früher eintrat. <u>Sekundäre Endpunkte</u> • Overall Survival (OS), definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod aus jeglichem Grund. • Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (<i>Time to Confirmed Deterioration</i>, TTCD) unter Verwendung der körperlichen Funktion (<i>Physical Function</i>, PF)-, OG25- Schmerz- und GHS / QoL- Scores, die anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und QLQ-OG25, inklusive des Zusatzmoduls STO22 (<i>Belching Subscale</i>), erhoben wurden. TTCD war definiert als die Zeit bis zur ersten bestätigten Verschlechterung, d. h. die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung, die bei der nächsten planmäßigen Untersuchung bestätigt wurde, oder aufgrund derer ein Abbruch folgte, der zu fehlenden Daten führte. • ORR, definiert als der Anteil an Patienten mit einem besten Gesamtansprechen (<i>Best Overall Response</i>, BOR), welches einem vollständigen Ansprechen (<i>Complete Response</i>, CR) oder einem partiellen Ansprechen (<i>Partial Response</i>, PR), gemäß der Bewertung durch ein IRC nach RECIST Version 1.1 entsprach. • DOR, definiert als der Zeitraum vom Datum des ersten Ansprechens (CR / PR) bis zum Datum einer Krankheitsprogression gemäß IRC nach RECIST Version 1.1 oder dem Tod aus jeglichem Grund, je nachdem, was früher eintrat. • Sicherheit und Verträglichkeit, gemessen anhand von Nebenwirkungen, Labortestergebnissen, Vitalwerten, Elektrokardiogrammen (EKGs) und dem ECOG- PS • HRQoL unter Verwendung weiterer Parameter, die anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30, QLQ-OG25 inklusive der STO22 <i>Belching Subscale</i>, Schmerzintensität anhand der NRS und EQ-5D- 5L erhoben wurden • Pharmakokinetik von Zolbetuximab • Immunogenität von Zolbetuximab, gemessen anhand der Häufigkeit von Anti- Drug- Antikörper (ADA)- positiven Patienten Das OS war definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem dokumentierten Datum des Todes aus jeglichem Grund. Alle Todesfälle wurden berücksichtigt, unabhängig davon, ob das Ereignis während der Einnahme oder nach dem Absetzen der Studienmedikation eintrat. TTCD: PF, OG25- Schmerz inklusive STO22- und GHS / QoL- Scores Die TTCD wurde für die folgenden drei Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität definiert:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		körperliche Funktion (<i>Physical Function</i>, PF) und globaler Gesundheitszustand / Lebensqualität (GHS / QoL), erhoben anhand des EORTC QLQ-C30, sowie Bauchschmerzen und Unwohlsein (OG25- Schmerz inklusive STO22, erhoben anhand des EORTC QLQ-OG25 inklusive STO22). Die TTCD war definiert als die Zeit ab der Randomisierung bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung, die bei der nächsten planmäßigen Untersuchung bestätigt wurde oder aufgrund derer ein Abbruch folgte, der zu fehlenden Daten führte. Die ORR war definiert als der Anteil an Patienten mit einem besten Gesamtansprechen (BOR), welches einem vollständigen Ansprechen (CR) oder partiellen Ansprechen (PR), gemäß der Bewertung durch ein IRC nach RECIST Version 1.1 entsprach. DOR war definiert als der Zeitraum vom Datum des ersten Ansprechens (CR oder PR, je nachdem, was zuerst erfasst wurde), beurteilt durch ein IRC, bis zum Datum einer radiologischen Krankheitsprogression oder dem Tod, je nachdem, was früher eintrat. War bei einem Patienten keine Progression eingetreten, wurde der Patient zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Beurteilung zensiert oder, wenn keine radiologische Beurteilung nach <i>Baseline</i> vorlag, wurde der Patient zum Zeitpunkt der ersten CR/PR zensiert. Andere Zensierungsregeln, die für die PFS- Analyse verwendet wurden, galten auch für die DOR. Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität • EORTC QLQ-C30: krebspezifischer Fragebogen mit insgesamt 30 Fragen, bestehend aus fünf Funktionsskalen (körperliche, emotionale, soziale und kognitive Funktion sowie Rollenfunktion), neun Symptomskalen und Einzelitems sowie einer Skala zum globalen Gesundheitszustand; • EORTC QLQ-OG25: Fragebogen zu Magen- und GEJ- krebspezifischen Symptomen mit insgesamt 25 Fragen, bestehend aus sechs Skalen und zehn Einzelitems. Die folgenden sechs Skalen wurden bewertet: Dysphagie (3 Items), Essenseinschränkungen (4 Items), Reflux (2 Items), Odynophagie (2 Items), Schmerzen und Unwohlsein (2 Items) und Angst (2 Items). Folgende zehn Einzelitems wurden beurteilt: Essen vor Anderen, Mundtrockenheit, Geschmacksprobleme, Körperbild, Probleme beim Schlucken von Speichel, Erstickungsanfälle beim Schlucken, Probleme beim Husten, Probleme beim Sprechen, Gewichtsverlust und Haarausfall. Zusätzlich folgte eine Frage zum Aufstoßen und zu Galle oder Säure im Mund aus dem STO-22 auf den OG-25-Fragebogen. • Schmerzintensität anhand der numerischen Bewertungsskala (NRS): Die Schmerz-NRS ist eine

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		11-stufige numerische Ratingskala zur Selbstbeurteilung der Intensität der auftretenden Schmerzen - EQ-5D-5L: standardisierter Fragebogen mit sechs Teilen, bestehend aus fünf Domänen (Mobilität, Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen / Beschwerden und Angst / Niedergeschlagenheit) sowie einer visuellen Analogskala (VAS) zur Bewertung des generellen Gesundheitszustands. <u>Sicherheitsendpunkte</u> Zu den Endpunkten für Sicherheit und Verträglichkeit gehörten UE, Labortestergebnisse, Vitalparameter, Elektrokardiogramme (EKG) und der ECOG-PS. UE wurden durch die Auswertung der folgenden Variablen bewertet: - Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAE; Häufigkeit, Schwere, Schweregrad und Zusammenhang mit dem Studienmedikament) - TEAE waren definiert als UE, die nach Beginn der Verabreichung der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation beobachtet wurden. - Trat ein UE an Tag 1 des ersten Zyklus auf und das Kontrollkästchen war entweder mit "Beginn nach der ersten Dosis der Studienmedikation" markiert oder das Kontrollkästchen war leer, wurde das UE als unter der Behandlung auftretend betrachtet. - Trat ein UE an Tag 1 auf und das Kontrollkästchen war mit "Beginn vor der ersten Dosis der Studienmedikation" markiert, wurde das UE nicht als unter der Behandlung auftretend betrachtet. - Trat ein UE sowohl während des <i>Screenings</i> als auch während des Untersuchungszeitraums auf, wurde es nur dann als TEAE gewertet, wenn es mit einem neuen Anfangsdatum (d. h. als neues UE) gemeldet wurde. - Alle UE, bei denen das Datum des Auftretens vollständig fehlte, wurden als TEAE betrachtet. UE mit teilweise fehlenden Anfangsdaten wurden als TEAE betrachtet, es sei denn, der verfügbare Teil des Datums wies darauf hin, dass das Auftreten vor der ersten Gabe der Studienmedikation lag. - Als arzneimittelbedingte TEAE galten alle TEAE, bei denen nach Einschätzung des Prüfarztes ein möglicher Zusammenhang mit der Studienbehandlung bestand, oder bei denen eine Bewertung des kausalen Zusammenhangs fehlte. - Zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SAEs) gehören unerwünschte Ereignisse, die vom Prüfarzt im eCRF als schwerwiegend gekennzeichnet oder vom Sponsor auf der Grundlage einer Überprüfung der Liste der immer schwerwiegenden Begriffe des Sponsors hochgestuft wurden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		Ein UE gilt als "schwerwiegend", wenn es nach Ansicht des Prüfarztes oder des Sponsors: • zum Tod führte • lebensbedrohlich war (ein UE galt als lebensbedrohlich nach Einschätzung des Prüfarztes oder des Sponsors, wenn dessen Auftreten den Patienten in unmittelbare Lebensgefahr brachte. UE, deren Auftreten in einer schwereren Form zum Tod hätten führen können, wurden nicht eingeschlossen) • zu anhaltender oder erheblicher Behinderung / Invalidität oder erheblicher Beeinträchtigung der Fähigkeit, die üblichen Aktivitäten des alltäglichen Lebens zu verrichten, führte • zu einer angeborenen Anomalie oder einem Geburtsfehler führte • einen stationären Krankenhausaufenthalt (außer für geplante Eingriffe, die im Rahmen der Studie erlaubt waren) erforderlich machten oder zu einer Verlängerung des Krankenhausaufenthalts führten (außer die Verlängerung des geplanten Krankenhausaufenthalts wurde nicht durch ein UE verursacht). Ein Krankenhausaufenthalt zur Behandlung / Beobachtung / Untersuchung, der durch ein UE verursacht wurde, wurde als schwerwiegend eingestuft • Andere medizinisch bedeutsame Ereignisse Explorative Endpunkte • Die TTP war definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der Krankheitsprogression (gemäß IRC nach RECIST 1.1). Die TTP schloss Todesfälle nicht als Ereignis ein. Bei Todesfällen vor der ersten dokumentierten Krankheitsprogression, beurteilt durch ein IRC, wurden die Patienten zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Beurteilung zensiert. Für den Endpunkt TTP wurden die Kaplan-Meier- und die Log-Rank-Methode angewandt. • PFS2 war definiert als die Zeit zwischen Randomisierung bis zum Zeitpunkt einer Krankheitsprogression (festgestellt durch den Prüfarzt) nach Beginn einer nachfolgenden Anti-Krebs-Therapie, dem Tod aus jeglichem Grund oder dem Beginn einer weiteren Anti-Krebs-Therapie, je nachdem, was früher eintrat. • DCR war definiert als der Anteil an Patienten mit einer BOR (SD, CR oder PR) basierend auf RECIST Version 1.1 beurteilt durch ein IRC. • Biomarker können grafisch oder deskriptiv zusammengefasst werden, und zusammenfassende Statistiken können tabellarisch dargestellt werden. Assoziationen zwischen Biomarkern und klinischen Maßnahmen (z. B. Wirksamkeit, Sicherheit oder Pharmakodynamik, Pharmakokinetik) können an

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		Patienten durchgeführt werden, die über ausreichende Ausgangsdaten und Messungen während der Studie verfügen, um interpretierbare Ergebnisse für bestimmte Parameter zu erhalten. Die HRU-Variablen werden für jeden Behandlungsarm zusammengefasst.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurden keine wesentlichen Änderungen des finalen SAP-Version 1 vom 04. Oktober 2018 und des Interim Analysis Plan Version 2.0 vom 04. November 2021 vorgenommen:
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es sollten ca. 500 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert werden: Zolbetuximab in Kombination mit einer CAPOX-Chemotherapie (Arm A) oder Placebo in Kombination mit einer CAPOX-Chemotherapie (Arm B). Die geplanten 300 PFS-Ereignisse während der Studie wiesen eine Power von 93,4 % auf, um einen Unterschied im PFS zwischen Arm A (Zolbetuximab + CAPOX, unter der Annahme eines medianen PFS von neun Monaten) und Arm B (Placebo + CAPOX) unter der Annahme eines medianen PFS von sechs Monaten nachzuweisen (Hazard Ratio = 0,67), bei einem 1-seitigen Signifikanzniveau von 0,025. Die geplanten 386 OS-Ereignisse wiesen bei einem Hazard Ratio = 0,75 eine Power von 80 % auf, um einen Unterschied im OS zwischen Arm A (Zolbetuximab + CAPOX, unter der Annahme eines medianen OS von 14,7 Monaten) und Arm B (Placebo + CAPOX, unter der Annahme eines medianen OS von 11 Monaten) bei einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 nachzuweisen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Um zu bewerten, ob Zolbetuximab + CAPOX (Arm A) im Vergleich zu Placebo + CAPOX (Arm B) während der laufenden Studie überlegen war, wurde eine formale OS-Interimsanalyse geplant. Diese wurde zum gleichen Zeitpunkt wie die finale PFS-Analyse mit der vorab festgelegten Anzahl von PFS-Ereignissen ausgeführt. Zur Kontrolle des einseitigen Signifikanzniveaus von 0,025 (East®) für die OS-Analysen wurde ein gruppensequentielles Design unter Verwendung der <i>Alpha-Spending</i>-Funktion vom Typ O'Brien-Fleming verwendet. Das <i>Independent Data Monitoring Committee</i> (IDMC) konnte bei günstigen Ergebnissen in der formalen Wirksamkeits-Zwischenanalyse unter Verwendung von OS den Abbruch der Studie empfehlen. Im Falle positiver Ergebnisse betrug das einseitige Signifikanzniveau für die OS-Interimsanalyse 0,0074 und 0,0228 für die finale OS-Analyse, wobei davon ausgegangen wurde, dass etwa 70 % der angestrebten Anzahl von OS-Ereignissen erreicht werden (Das OS-Signifikanzniveau wird in Abhängigkeit von der Anzahl der OS-Ereignisse zum Zeitpunkt der Interimsanalyse angepasst). Liegt der einseitige p-Wert der Interimsanalyse unter dem Signifikanzniveau (und ist das

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		PFS bei einseitigem Alpha von 0,025 ebenfalls signifikant), kann das IDMC empfehlen, die Studie wegen Erfolgs abubrechen. Wurde die Studie nach der Interimsanalyse nicht abgebrochen, erfolgt eine finale OS-Analyse, nachdem 100 % der geplanten Todesfälle erreicht sind. Die OS-Interimsanalyse wird von einem unabhängigen Datenanalysezentrum für das IDMC durchgeführt. Darüber hinaus werden die Sicherheitsdaten während der Studie in regelmäßigen Abständen vom IDMC überprüft. Beispielsweise führt das IDMC seine erste Überprüfung der Sicherheitsdaten sechs Wochen, nachdem der 40. Patient randomisiert worden war und die Studienmedikation für zwei Zyklen (sechs Wochen) erhalten hatte, durch, danach sollen regelmäßig Sitzungen des IDMC abgehalten werden. Die vollständigen Verfahren für die IDMC-Sicherheitsüberprüfung werden in einer separaten IDMC-Charta beschrieben. Die Analyse für die Endpunkte des <i>Electronic Clinical Outcomes Assessments</i> (eCOA) wurde als finale Analyse durchgeführt, sobald das OS entweder bei der Interimsanalyse oder bei der finalen OS-Analyse signifikant war, daher war keine Interimsanalyse für eCOA-Endpunkte geplant. Kriterien für den Abbruch der Behandlung Das Gesamtüberleben war der wichtigste sekundäre Endpunkt der Studie, alle Patienten wurden bezüglich OS nach Erfüllung der Kriterien für den Abbruch der Studienbehandlung weiter beobachtet, es sei denn, der Patient zog seine Einwilligung zurück oder galt nach wiederholten Kontaktversuchen als "Lost to Follow-up" oder der die Studie wurde durch den Sponsor abgebrochen. Es stand den Patienten frei, die Behandlung und / oder die Studie jederzeit und ohne Angabe von Gründen abubrechen, ohne dass ihnen dadurch ein Nachteil oder Schaden entstand. Dem Prüfarzt stand es ebenfalls frei, die Teilnahme eines Patienten an der Studie jederzeit zu beenden, wenn der klinische Zustand des Patienten dies rechtfertigte. Die Studienmedikation (Zolbetuximab / Placebo und beide Komponenten von CAPOX) wurde abgesetzt, wenn eine der folgenden Bedingungen eintrat: • Der Prüfarzt entschied, dass es im besten Interesse des Patienten sei, die Behandlung mit der Studienmedikation abubrechen • Der Patient entwickelte eine radiologische Krankheitsprogression gemäß RECIST Version 1.1, beurteilt durch ein IRC. • War der Prüfarzt der Ansicht, dass der Patient weiterhin einen klinischen Nutzen (asymptomatisch und / oder ohne Verschlechterung des Leistungsstatus oder des allgemeinen Gesundheitszustands) aus der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		Studienbehandlung zog und eine Zunahme der Tumorlast die lebenswichtigen Organfunktionen wahrscheinlich nicht beeinträchtigte, konnte der Patient die Studienbehandlung bis zum Abschluss einer weiteren radiologischen Untersuchung ($\leq$ neun Wochen nach der letzten radiologischen Untersuchung) fortsetzen. • Ergab die zusätzliche radiologische Untersuchung durch ein IRC eine Krankheitsprogression gemäß RECIST Version 1.1, musste der Patient die Studienmedikation absetzen. • Bestätigte die zusätzliche radiologische Untersuchung durch ein IRC die anfängliche Beurteilung der Krankheitsprogression nicht, konnte der Patient die Studienbehandlung fortsetzen. • Der Patient entwickelte nach Einschätzung des Prüfarztes eine klinische Progression, eine radiologische Untersuchung zur Bestätigung des Fortschreitens der Erkrankung war jedoch aufgrund des Zustands des Patienten medizinisch nicht möglich. • Der Patient begann eine andere systemische Chemotherapie, Immuntherapie, Strahlentherapie oder eine andere Behandlung mit anti-tumoraler Wirkung. • Der Patient begann mit einem anderem Prüfpräparat oder <i>Device</i>. • Der Patient entwickelte eine inakzeptable Toxizität. • Verzögerung der Behandlung mit der Studienmedikation (Zolbetuximab / Placebo und beide Komponenten von CAPOX) für > 28 Tage ab dem Zeitpunkt, an dem die nächste Studienbehandlung geplant war (also > 49 Tage ab der letzten Dosis Zolbetuximab / Placebo und der letzten Dosis beider CAPOX-Komponenten). • Der Patient entwickelte ein UE, eine Abweichung von den Laborparametern oder eine interkurrente Erkrankung, die nach Ansicht des Prüfarztes bei einer Fortsetzung der Studienmedikation nicht im besten Interesse für den Patienten ist • Schwangerschaft (bei weiblichen Patientinnen). • Signifikante Abweichung vom Protokoll oder den vom Sponsor festgelegten Zulassungskriterien. • Der Patient lehnte eine weitere Behandlung ab. • Der Patient war trotz angemessener Bemühungen des Prüfarztes, ihn ausfindig zu machen, nicht mehr zu erreichen. • Der Patient hielt sich nach Einschätzung des Prüfarztes oder des medizinischen Monitors nicht an den Prüfplan.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		Nach Abbruch von CAPOX (beider Komponenten) und Zolbetuximab / Placebo aus einem anderen Grund als einer durch das IRC-bestätigten Krankheitsprogression (wenn keine weitere Anti-Krebs-Therapie verabreicht wurde), musste der Patient gemäß dem im Protokoll festgelegten Zeitplan für die radiologische Beurteilung nachbeobachtet werden, bis die radiologische Krankheitsprogression gemäß den RECIST Version 1.1-Kriterien durch die IRC-Beurteilung bestätigt wurde. Kriterien für den Abbruch der Studie Alle Patienten sollten für die Überlebensnachbeobachtung in der Studie verbleiben (OS war ein wichtiger sekundärer Endpunkt der Studie). Ein Patient wurde aus der Nachbehandlungs-, Langzeit- und Überlebensnachbeobachtung ausgeschlossen, wenn einer der folgenden Punkte auftrat: • Der Patient lehnte eine weitere Teilnahme an der Studie ab (d. h. er zog seine Einwilligung zurück) • Der Patient war trotz angemessener Bemühungen des Prüfarztes, ihn ausfindig zu machen, nicht mehr zu erreichen • Tod (aus jeglichem Grund) • Abbruch der Studie durch den Sponsor
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung der Patienten erfolgte durch einen verblindeten Anwender anhand des <i>Interactive Response Technology</i> - (IRT)- Systems. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf den Zolbetuximab- Arm oder den Placebo-Arm randomisiert. Vor Beginn der Studienbehandlung wurde der nicht verblindete Pharmazeut oder eine beauftragte Person vom IRT- System über die zufällig zugewiesene Behandlung informiert. Der unverblindete Apotheker / Beauftragte verteilte die Behandlung entsprechend der Zuweisung durch das IRT- System. Spezifische Abläufe für die Randomisierung durch das IRT- System waren dem IRT- Handbuch zu entnehmen.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden stratifiziert nach: • Region (Asien vs. Nicht-Asien) • Anzahl der Organe mit Metastasen (0- 2 vs. ≥ 3) • Vorherige Gastrektomie (Ja oder Nein)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment), Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter, zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	siehe Punkt 8a

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden / Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden / Patienten den Gruppen zu?	Nach Bestätigung der Teilnahmevoraussetzungen erfolgte die Randomisierung unter Verwendung des IRT-Systems. Der unverblindete Pharmazeut oder eine beauftragte Person wurde dann durch das IRT-System über die zufällig zugewiesene Behandlung informiert. Die Randomisierungsliste und die Verblindung der Studienmedikation wurden durch das IRT- System verwaltet.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	In der Studie GLOW waren sowohl der Patient als auch der Prüfarzt verblindet. Die Patienten erhielten nach der Randomisierung verblindet Zolbetuximab oder Placebo, so dass weder der Prüfarzt, das Studienleitungsteam des Sponsors, das Studienpersonal noch der Patient wussten, welcher Wirkstoff verabreicht wurde.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Aussehen und Form sowie die Verpackung der Zolbetuximab Infusionslösung waren identisch mit einer handelsüblichen Kochsalzlösung (Placebo). Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, erhielten die Patienten im Placebo-arm (Arm B) Placebo in derselben Menge und Darreichungsform, in der Zolbetuximab (Arm A) verabreicht wurde. Der unverblindete Pharmazeut oder eine beauftragte Person stellte dem Prüfarzt die Studienmedikation für der Patienten in verblindeter Form zur Verfügung. Ausführliche Informationen sind dem Arzneibuch und den Infusionsrichtlinien zu entnehmen.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analysepopulationen <u>ITT-Population (ITT)</u> : Die ITT-Population war definiert als alle Patienten, die in einen der Behandlungsarme randomisiert wurden. Die Patienten wurden entsprechend dem Behandlungsarm analysiert, in den sie randomisiert wurden. Die ITT-Population wird für Zusammenfassungen der demografischen Merkmale, der Baseline-Charakteristika sowie für alle Wirksamkeitsanalysen herangezogen. <u>Safety-Analysis-Set (SAF)</u> : Das SAF war definiert als alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Zolbetuximab/Placebo/CAPOX) erhalten haben. Diese wurde für alle Sicherheitsanalysen herangezogen. Die Patienten wurden auf Basis der tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert. <u>Pharmakokinetik- Analyse-Set (PKAS)</u> : Das PKAS war definiert als Teilmenge des SAF, für die mindestens ein Wert zur Konzentration verfügbar war. Nach Ermessen des Pharmakokinetikers konnten weitere Patienten aus dem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		PKAS ausgeschlossen werden. Das PKAS wurde zur Analyse der pharmakokinetischen Daten herangezogen. <u>Statistische Methodik</u> Kontinuierliche Daten wurden deskriptiv zusammengefasst, einschließlich Anzahl der Patienten, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum. Kategoriale Daten werden in nach Häufigkeiten und Prozentsätzen zusammengefasst. Die Prozentsätze nach Kategorien basierten auf der Anzahl der Patienten ohne fehlende Daten, (d. h. die Prozentsätze für die nicht fehlenden Kategorien summieren sich zu 100 %). Alle nicht codierten Freitextvariablen wurden nur in Datenlisten dargestellt. Zusammenfassungen auf der Grundlage der ITT-Population (z. B. Disposition, Ausgangscharakteristika und Wirksamkeitsendpunkte) werden nach randomisierter Behandlung dargestellt. Sicherheitsanalysen auf der Grundlage der SAF und Zusammenfassungen auf der Grundlage der PKAS wurden nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung dargestellt. Alle statistischen Vergleiche wurden mit einseitigen Tests auf dem Signifikanzniveau $\alpha = 0,025$ durchgeführt, sofern nicht ausdrücklich anders angegeben. Alle Nullhypothesen lauten: Arm A ist nicht besser als Arm B, alle Alternativhypothesen lauten: Arm A ist besser als Arm B, sofern nicht ausdrücklich anders angegeben. Alle Datenzusammenfassungen und Analysen werden mit SAS® Version 9.3 oder höher auf UNIX durchgeführt. Spezifikationen für Tabellen-, Abbildungs- und Datenlisten (Tables, listings and figures, TLF)-formate waren dem TLF-Spezifikationsdokument für diese Studie zu entnehmen. Der Studientag für Sicherheitsbeurteilungen (z. B. Laborbeurteilung, Auftreten von unerwünschten Ereignissen, Vitalparameter usw.) wird in Bezug auf das Datum der ersten Dosis berechnet. Für Untersuchungen, die vor der ersten Dosis durchgeführt wurden, wurde der Studientag wie folgt berechnet: (Datum der Untersuchung - Datum der ersten Dosis). Für Untersuchungen, die an oder nach der ersten Dosis durchgeführt werden, wird der Studientag berechnet als (Datum der Untersuchung - Datum der ersten Dosis + 1). Der Studientag für Wirksamkeitsereignisse (Progression, Tod, Tumoransprechen CR/PR) wird in Bezug auf den Zeitpunkt der Randomisierung berechnet: (Datum des Ereignisses/der Bewertung - Datum der Randomisierung + 1). Für die Bewertung der Wirksamkeit (außer für die PRO Analysen) war der Ausgangswert als die letzte verfügbare Messung vor der Randomisierung definiert. Für die Bewertung der Sicherheit und der PRO Analysen wird der Ausgangswert als der letzte verfügbare Messwert vor der ersten Dosis definiert. Sofern nicht anders angegeben,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		werden alle Zusammenfassungen nach Behandlungsgruppen dargestellt. Das Studienmedikament war definiert als eine der drei Komponenten (Zolbetuximab, Capecitabin und Oxaliplatin) für Arm A und eine der drei Komponenten (Placebo, Capecitabin und Oxaliplatin) für Arm B. Das Datum der ersten Dosis der Studienmedikation ist das Datum des Beginns der Infusion der ersten verabreichten Komponente der Studienmedikation oder der oralen Einnahme von Capecitabin, je nachdem, was früher eintrat. Das Datum der letzten Dosis der Studienmedikation ist das Datum der Beendigung der Infusion der letzten verabreichten Komponente der Studienmedikation oder der oralen Verabreichung von Capecitabine, je nachdem, was später eintrat. Zur Berücksichtigung der Multiplizität wurde eine <i>Gatekeeping</i>- Strategie für das PFS (primärer Wirksamkeitsendpunkt) und das OS (wichtigster sekundärer Endpunkt) angewendet. Das PFS wurde einmalig mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 getestet. Nur bei signifikantem PFS wurden Hypothesentests für die OS- Interimsanalyse und die finale OS- Analyse durchgeführt. Eine <i>alphaspendende Funktion</i> vom Typ O'Brien-Fleming wurde verwendet, um das allgemeine einseitige Signifikanzniveau von 0,025 für die OS-Interimsanalyse und die finale OS-Analyse zu kontrollieren. Die Tests für andere sekundäre Endpunkte waren nicht hinsichtlich Multiplizität bereinigt. <u>Analysen des primären Endpunktes</u> Der primäre Endpunkt war das PFS, beurteilt durch das verblindete IRC. Das PFS war definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Eintreten einer radiologischen Krankheitsprogression, beurteilt durch das IRC, oder bis zum Tod aus jeglichem Grund, je nachdem, was früher eintrat. Zeigte ein Patient weder eine Krankheitsprogression noch war er verstorben, wurde er zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Untersuchung zensiert. Patienten, die vor dem Fortschreiten der Erkrankung eine neue Anti-Krebs-Therapie erhalten hatten, wurden zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Beurteilung vor Beginn der neuen Krebstherapie zensiert. Trat ein Fortschreiten der Erkrankung oder der Tod ein, nachdem zwei oder mehr geplante radiologische Beurteilungen versäumt wurden, wurde der Patient entweder zum Datum der letzten radiologischen Beurteilung oder zum Datum der Randomisierung zensiert, wenn keine radiologische Beurteilung nach der <i>Baseline</i> verfügbar war. Die primäre Analyse wurde durchgeführt, sobald etwa 300 PFS-Ereignisse beobachtet wurden. Die Verteilung des PFS wurde für jeden Behandlungsarm mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und zwischen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		Arm A und Arm B mit dem Log-Rank-Test verglichen, stratifiziert nach: • Region (Asien vs. Nicht-Asien) • Anzahl der Organe mit Metastasen (0-2 vs. ≥ 3) • Vorherige Gastrektomie (Ja oder Nein) Die Hypothesentests für die primäre Analyse werden auf einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 durchgeführt. Die Nullhypothese lautete: Das PFS in Arm A wird im Vergleich zu Arm B nicht verlängert Die Alternativhypothese lautete: Das PFS in Arm A wird im Vergleich zu Arm B verlängert Zusätzlich wurde ein stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell verwendet, um die HR und das entsprechende 95 %-KI zu schätzen. Die primäre Analyse des PFS wurde mit dem ITT durchgeführt. Zusätzliche Sensitivitätsanalysen für das PFS beinhalteten: <u>Sensitivitätsanalyse 1:</u> Die primäre Analyse wurde unter Verwendung der radiologischen Bewertungen der Krankheitsprogression durch lokale Prüfarzte wiederholt. Darüber hinaus wurde eine Zusammenfassung der Diskordanz zwischen den Bewertungen der Krankheitsprogression durch das IRC und der lokalen Prüfarzte dargestellt. <u>Sensitivitätsanalyse 2:</u> In dieser Analyse wurde die wahrscheinlich informative Zensierung als PFS-Ereignis berücksichtigt. Die primäre Analyse wurde wiederholt, wobei die folgenden Fälle als PFS-Ereignis und nicht als zensiertes Ereignis gewertet wurden (je nachdem, was als erstes eintrat): • Brach der Patient die bildgebende Nachbeobachtung ohne dokumentierte Krankheitsprogression durch das IRC ab und lag bei der letzten bildgebenden Untersuchung eine radiologische Progression nach Angaben des Prüfarztes vor, wurde das nächste geplante Datum der bildgebenden Untersuchung (d. h. das Datum der letzten bildgebenden Untersuchung + neun oder zwölf Wochen) als Datum des PFS-Ereignisses gewertet (auch wenn die nächste geplante bildgebende Untersuchung nicht stattfand). • Wenn der Patient die Nachbeobachtung mit Bildgebung ohne dokumentierte Krankheitsprogression durch das IRC abgebrochen hatte und es nach Angaben des Prüfarztes um oder nach dem Zeitpunkt der letzten Bildgebungsbeurteilung zu einer klinischen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		Progression kam, wurde das nächste geplante Datum der Bildgebung (d. h. Datum der letzten Bildgebungsbeurteilung + neun oder zwölf Wochen) als Datum des PFS-Ereignisses gewertet (auch wenn die nächste geplante Bildgebung nicht stattfand). • Wenn der Patient die Nachbeobachtung durch die Bildgebung abbrach, ohne dass dies vom IRC dokumentiert wurde, und sich der ECOG-PS gegenüber dem Ausgangswert (von 0-1 auf ≥ 2) um oder nach dem Zeitpunkt der letzten Bildgebungsbeurteilung verschlechterte, wurde der nächste geplante Termin der Bildgebung als Datum des PFS-Ereignisses gewertet. • Das Datum des Beginns einer neuen Anti-Krebs-Therapie wurde als Datum des PFS-Ereignisses behandelt, wenn es keine vorherige dokumentierte Krankheitsprogression durch das IRC gab. • Hatte der Patient ≥ 2 geplante Bildgebungsuntersuchungen versäumt, ohne dass das IRC zuvor eine Krankheitsprogression dokumentierte, und es nach Angaben des Prüfarztes um oder nach dem Zeitpunkt der letzten Bildgebungsuntersuchung vor dem Versäumnis eine klinische Progression gab, wurde der nächste geplante Termin der Bildgebung nach der letzten nicht versäumten Untersuchung als Datum des PFS-Ereignisses behandelt (auch wenn die nächste geplante Bildgebung nicht stattfand). • Hatte der Patient ≥ 2 geplante Bildgebungsuntersuchungen versäumt, ohne dass dies zuvor vom IRC dokumentiert wurde, und hatte sich der ECOG-Leistungsstatus gegenüber dem Ausgangswert (von 0-1 auf ≥ 2) um oder nach dem Zeitpunkt der letzten Bildgebungsuntersuchung vor dem Versäumnis verschlechtert, wurde der nächste geplante Termin für die Bildgebung nach der letzten nicht versäumten Untersuchung als Datum des PFS-Ereignisses behandelt. <u>Sensitivitätsanalyse 3:</u> Wiederholung der primären Analyse, wobei der Tod nach einer neuen Anti-Krebs-Therapie zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Untersuchung vor dem Beginn der neuen Anti-Krebs-Therapie zensiert wurde. <u>Analysen der sekundären Wirksamkeitsendpunkte</u> OS Der wesentliche sekundäre Endpunkt OS war definiert als die Zeit zwischen Randomisierung bis zum dokumentierten Tod aus jeglichem Grund. Alle Todesfälle wurden berücksichtigt, unabhängig davon, ob das Ereignis während der Einnahme oder nach dem Absetzen der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		Studienmedikation eintrat. Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse noch am Leben waren, wurden am letzten bekannten Überlebensdatum zensiert. Die Verteilung des OS wurde für jeden Behandlungsarm mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und zwischen Arm A und Arm B mit dem Log- Rank-Test verglichen, stratifiziert nach denselben Stratifikationsfaktoren, die auch für die PFS-Analyse verwendet wurden. Um die Gesamtfehlerrate vom Typ I auf dem Signifikanzniveau von 0,025 zu halten, wurde der Hypothesentest zum OS nur durchgeführt, wenn die Nullhypothese der primären Analyse auf dem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 abgelehnt wurde. Darüber hinaus wurde ein stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell zur Schätzung des Hazard Ratio und des entsprechenden 95 %- KI verwendet. TTCD für PF, OG25-Schmerz inklusive STO22 und GHS / QoL- Scores TTCD wurde für die folgenden drei Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität definiert: körperliche Funktion (PF) und globaler Gesundheitszustand / Lebensqualität (GHS / QoL), gemessen anhand des EORTC QLQ-C30, sowie Bauchschmerzen und Unwohlsein (OG25Schmerz inklusive STO22) gemessen anhand des EORTC QLQ-OG25 inklusive STO22. Die TTCD war definiert als die Zeit ab der Randomisierung bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung, die bei der nächsten planmäßigen Beurteilung bestätigt wurde oder auf die ein Abbruch folgte, der zu fehlenden Daten führte. Eine klinisch bedeutsame Verschlechterung war definiert als die Veränderung eines Patienten gegenüber dem Ausgangswert über einen vorab festgelegten Schwellenwert hinaus. Während für den EORTC QLQ- 30 für einige Domänen klinisch bedeutsame Schwellenwerte abgeleitet werden konnten (z. B. 10 für GHS / QoL in Osoba 1998), wurde in diesem Fall ein geeigneter Schwellenwert für diese Population und für alle wichtigen Domänen anhand der Daten der Studie abgeleitet. Ein separater Analyseplan wurde entwickelt, in dem die Methoden für die Schätzung des klinisch sinnvollen Schwellenwerts im Detail definiert und vor dem Schließen der Datenbank (<i>Database Lock</i>) festgelegt wurden. Die Durchführung dieser Analysen und die Ableitung des in der TTCD- Analyse zu verwendenden Schwellenwerts erfolgte ebenfalls vor dem <i>Database Lock</i>. Der sich daraus ergebende Wert wird vor Entblindung der Studie in die letzte Änderung des SAP eingefügt. Patienten ohne bestätigte Verschlechterung wurden bei der letzten eCOA- Bewertung zensiert. Patienten, für die keine <i>Baseline</i>- oder <i>Post- Baseline</i>-Bewertung vorlag oder die aufgrund ihres <i>Baseline</i>-Wertes keine Verschlechterung nachweisen konnten, wurden bei der Randomisierung zensiert. Wenn ein Patient beispielsweise einen GHS / QoL- Ausgangswert von 5 hat und der klinisch bedeutsame

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		Schwellenwert bei 8 liegt, wurde dieser Patient bei Studienbeginn zensiert. Der Tod oder das Fortschreiten der Erkrankung wurde nicht als Ereignis gewertet. Ähnlich wie bei den Endpunkten PFS und OS wurde die Verteilung der TTCD für jeden Behandlungsarm anhand der Kaplan-Meier- Methode geschätzt und zwischen Arm A und Arm B mit dem Log- Rank- Test verglichen, stratifiziert nach denselben Stratifikationsfaktoren, die auch für die PFS- und OS-Analyse verwendet wurden. Um die Gesamtfehlerrate vom Typ I auf dem Signifikanzniveau von 0,025 zu halten, wurde der Hypothesentest zur TTCD nur durchgeführt, wenn die Nullhypothese zum OS auf dem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 zurückgewiesen wurde. Wurde die Nullhypothese für das OS auf dem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 verworfen, wurde die TTCD nach einer <i>Gatekeeping</i>- Strategie in der folgenden Reihenfolge getestet: 1. Nichtunterlegenheitstest für TTCD bei PF auf einem Signifikanzniveau von 0,025 2. Nichtunterlegenheitstest für TTCD bei OG25- Schmerz auf einem Signifikanzniveau 0,025 3. Nichtunterlegenheitstest für TTCD bei GHS / QoL auf einem Signifikanzniveau von 0,025 4. Überlegenheitstest für TTCD in PF auf einem Signifikanzniveau von 0,025 5. Überlegenheitstest für TTCD in OG25- Schmerzen auf einem Signifikanzniveau von 0,025 6. Überlegenheitstest für TTCD bei GHS / QoL auf einem Signifikanzniveau von 0,025 Zur Schätzung der Hazard Ratio und des entsprechenden 95 %-KI wurde ein stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell für die drei <i>Time-to-Event</i> Endpunkte verwendet. ORR Das beste Gesamtansprechen (BOR) wurde bestimmt, sobald alle Daten zum Ansprechen des Tumors des Patienten vorlagen. Die Patienten wurden gemäß RECIST- Kriterien Version 1.1- klassifiziert. Für eine BOR in Form einer stabilen Erkrankung (<i>Stable disease</i>, SD) musste die SD mindestens einmal nach Studieneintritt und mindestens acht Wochen nach der ersten Dosis der Studienmedikation dokumentiert worden sein. Die ORR war definiert als der Anteil an Patienten mit einer BOR, welches einem vollständigen (CR) oder partiellen Ansprechen (PR) nach RECIST Version 1.1, beurteilt durch ein IRC, entsprach. Der Vergleich der ORR zwischen Arm A und Arm B wurde mit dem stratifizierten Cochran- Mantel- Haenszel (CMH)- Test durchgeführt, wobei dieselben Stratifikationsfaktoren wie für die PFS- Analyse verwendet wurden. Darüber hinaus wurde die ORR für jeden Arm mit den entsprechenden 95 %- KI geschätzt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		Außerdem wurde der Anteil der Patienten mit CR zusammengefasst. DOR DOR war definiert als der Zeitraum vom Datum des ersten Ansprechens (CR oder PR, je nachdem, was zuerst erfasst wurde), beurteilt durch ein IRC, bis zum Datum einer radiologischen Krankheitsprogression oder dem Tod, je nachdem, was früher eintrat. War bei einem Patienten keine Progression eingetreten, wurde der Patient zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Beurteilung oder zum Zeitpunkt der ersten CR/PR zensiert, wenn keine radiologische Beurteilung nach <i>Baseline</i> vorlag. Andere Zensierungen, die für die PFS- Analyse verwendet werden, gelten auch für die DOR. Die Verteilung der DOR wurde für jeden Behandlungsarm mit Hilfe der Kaplan- Meier- Methode geschätzt und zwischen Arm A und Arm B mit Hilfe des Log-Rank-Tests verglichen, stratifiziert nach den Stratifikationsfaktoren, die auch für die PFS- Analyse verwendet wurden. Darüber hinaus wurde ein stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell zur Schätzung des Hazard Ratio und des entsprechenden 95 %- KI verwendet. Gesundheitsbezogene Lebensqualität Die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden anhand deskriptiver Statistik in Bezug auf die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert für das ITT pro Behandlungsarm zusammengefasst. Die Ausfüllrate für jeden Fragebogen wurde nach Zeitpunkten zusammengefasst. Rücklaufquote Die Rücklaufquote der Fragebögen wurde bei jeder Studienvisite erfasst: • Die Rücklaufquote (unadjustiert) wurde bei jeder Studienvisite wie folgt berechnet: Anzahl der Patienten, die die Mindestanforderungen für die Bewertung von mindestens einer Domäne des Fragebogens erfüllen, geteilt durch die Anzahl der Patienten im ITT. • Die Rücklaufquote (adjustiert) wurde bei jeder Studienvisite für alle Patienten berechnet, von denen PRO- Bewertungen abgegeben werden sollten. Folgende Daten wurden berechnet: ○ Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die alle Fragen beantwortet hatten ○ Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die die Mindestanforderungen für die Bewertung des Instruments erfüllt haben: ○ EQ-5D-5L: Entweder der Utility- Index oder der EQ-VAS- Score konnte berechnet werden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		○ EORTC QLQ-C30: mindestens eine Subskala konnte berechnet werden ○ EORTC QLQ-OG25 inklusive STO22 Belching: mindestens eine Subskala konnte berechnet werden ○ Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die mindestens eine Frage beantwortet hatten Die unadjustierten und adjustierten Rücklaufquoten wurden für jeden Behandlungsarm auch grafisch in Form eines Liniendiagramms dargestellt. Deskriptive Analyse <i>Fünf Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, Skala zum globalen Gesundheitszustand, Summary Score und EQ-5D-5L VAS</i> Die Scores (auf einer Skala von 0 bis 100) sowie die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert wurden für jede Studienvisite zusammengefasst, wenn mindestens zehn Patienten für jeden Behandlungsarm auswertbar waren. Waren weniger als zehn Patienten für eine Studienvisite pro Behandlungsarm auswertbar, wurde keine Analyse durchgeführt. Die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf wurde für jeden Wert pro Behandlungsarm dargestellt. Minimum und Maximum gegenüber dem Ausgangswert jedes Patienten (höchster Wert nach dem Ausgangswert - Ausgangswert und niedrigster Wert nach dem Ausgangswert - Ausgangswert) wurden nach Behandlungsgruppe zusammengefasst. <i>Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-OG25¹</i> Die Scores (auf einer Skala von 0 bis 100) wurden auf die gleiche Weise wie oben beschrieben zusammengefasst. Die Häufigkeitsverteilung der kategorisierten QLQ-C30- und QLQ-OG25- Symptomwerte wird pro Behandlungsarm und Studienvisite dargestellt. Der Wechsel der <i>Baseline</i> Kategorie zur schlechtesten <i>Post-Baseline</i> Kategorie des Patienten wird tabellarisch dargestellt (außer für den 7-Punkte-Skala-Fragebogen). <i>EQ-5D-5L Dimensionen</i> Die Werte (auf einer Skala von 1 bis 5) wurden anhand deskriptiver Statistik analysiert, einschließlich der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert. Die kategorisierten Werte wurden anhand einer Verschiebungstabelle tabellarisch dargestellt (Wechsel von <i>Baseline</i> zur schlechtesten <i>Post-Baseline</i> Kategorie). <i>Schmerzintensität anhand der NRS</i> Die Scores und die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert wurden für jede Studienvisite zusammengefasst.

		<u>Analysen der exploratorischen Endpunkte</u> TTP Die TTP war definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression (nach RECIST Version 1.1 gemäß IRC). Die TTP schloss Todesfälle nicht als Ereignis ein. Bei Todesfällen vor dem ersten dokumentierten Fortschreiten der Erkrankung festgestellt durch das IRC, wurden die Patienten zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Beurteilung zensiert. Für den Endpunkt TPP wurden die Kaplan-Meier- und die Log-Rank-Methode angewandt. PFS2 PFS2 war definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der Krankheitsprogression (festgestellt durch den Prüfarzt) nach Beginn einer nachfolgenden Anti-Krebs-Therapie, dem Tod aus jeglichem Grund oder dem Beginn einer weiteren Anti-Krebs-Therapie, je nachdem, was früher eintrat. In Fällen, in denen das PFS2 nicht zuverlässig bestimmt werden konnte, konnte das Datum des Absetzens der nachfolgenden Krebstherapie als Ereignisdatum verwendet werden. Andernfalls wurden die Patienten zensiert. Patienten, die noch am Leben waren und bei denen kein PFS2-Ereignis beobachtet wurde, sollten zu dem Zeitpunkt zensiert werden, an dem zum letzten Mal bekannt war, dass der Patient lebte und keine zweite objektive Krankheitsprogression vorlag. Die Verteilung des PFS2 wurde für jeden Behandlungsarm anhand der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und zwischen Arm A und Arm B mit Hilfe des stratifizierten Log-Rank-Tests verglichen, wobei dieselben Stratifikationsfaktoren wie bei der PFS-Analyse verwendet werden. Darüber hinaus wurde ein stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell zur Schätzung der Hazard Ratio und des entsprechenden 95 %-KI verwendet. Krankheitskontrollrate Die DCR war definiert als der Anteil der Patienten mit einer BOR (SD, CR oder PR basierend auf RECIST Version 1.1, festgestellt durch ein IRC). Der Vergleich der DCR zwischen Arm A und Arm B wurde mit dem CMH-Test durchgeführt, stratifiziert nach denselben Stratifikationsfaktoren wie bei der PFS- Analyse. Darüber hinaus wurden die 95 %- KI für jeden Arm geschätzt. HRU Die HRU-Variablen wurden für jeden Behandlungsarm zusammengefasst.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		Biomarker Biomarker konnten grafisch oder deskriptiv zusammengefasst werden, zusammenfassende Statistiken konnten tabellarisch dargestellt werden. Assoziationen zwischen Biomarkern und klinischen Maßnahmen (z. B. Wirksamkeit, Sicherheit oder Pharmakodynamik und Pharmakokinetik) konnten an Patienten durchgeführt werden, die über ausreichende Ausgangsdaten und Messungen während der Studie verfügten, um interpretierbare Ergebnisse für bestimmte Parameter zu erhalten. <u>Sicherheitsanalysen</u> Unerwünschte Ereignisse UE wurden nach dem <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA) kodiert und anhand der <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (NCI- CTCAE) klassifiziert. Die verwendete MedDRA-Version wurde im Titel der entsprechenden TLFs angegeben. TEAE waren definiert als UE, die nach Beginn der Verabreichung der Studienmedikation und innerhalb von 30 Tagen nach der zuletzt verabreichten Komponente der Studienbehandlung beobachtet wurden. Späte UE / SUE waren definiert als UE / SUE, die nach mehr als 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation erfasst wurden. Die Zusammenfassungen der schwerwiegenden TEAE umfassten sowohl vom Prüfarzt bewertete als auch von Astellas höher eingestufte SUE. Für arzneimittelbezogene UE / SUE wurden getrennte Zusammenfassungen für UE / SUE im Zusammenhang mit einem beliebigen Bestandteil der Studienmedikation und UE / SUE im Zusammenhang mit jedem einzelnen Bestandteil der Studienmedikation erstellt. Die folgenden Angaben wurden in einer Übersichtstabelle zusammengefasst: • Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit TEAE, • Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit arzneimittelbedingten TEAE, • Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit schweren TEAE, • Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit schweren arzneimittelbedingten TEAE, • Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit TEAE, die zum dauerhaften Absetzen einer Komponente der Studienmedikation führten, aufgeschlüsselt nach den einzelnen Komponenten • Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit arzneimittelbedingten TEAE, die zum dauerhaften Absetzen eines beliebigen Bestandteils der Studienmedikation führten, aufgeschlüsselt nach Komponenten,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		• Späte UE, die mehr als 30 Tage nach der letzten Studienbehandlung auftraten (alle Komponenten) • Späte SUE, die mehr als 30 Tage nach der letzten Studienbehandlung auftraten (alle Komponenten) • Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit TEAE nach NCI CTCAE $\geq$ Grad 3 • Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit arzneimittelbedingten TEAE nach NCI CTCAE $\geq$ Grad 3 • Anzahl der Todesfälle ab Behandlungsbeginn bis zu 30 Tagen nach der letzten Dosis der zuletzt verabreichten Komponente der Studienmedikation • Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit TEAE, die zum Tod führten • Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit arzneimittelbedingten TEAE, die zum Tod führten • Anzahl aller Todesfälle bis zum Stichtag der Analyse Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten mit TEAE, klassifiziert nach SOC und PT, wurden zusammengefasst. Zusammenfassungen wurden für bereitgestellt: • TEAE • arzneimittelbedingte TEAE, • UE, die nach 30 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments erhoben wurden • Schwerwiegende TEAE, • SUE, die nach 30 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments erhoben wurden, • arzneimittelbedingte schwerwiegende TEAE, • TEAE, die zum dauerhaften Absetzen eines beliebigen Bestandteils der Studienmedikation führten (nach Komponente), • arzneimittelbedingte TEAE, die zum dauerhaften Absetzen eines beliebigen Bestandteils der Studienmedikation führten (nach Komponente) • TEAE, die zu einer Dosisunterbrechung eines beliebigen Bestandteils der Studienmedikation führen (nach Komponente) • Arzneimittelbedingte TEAE, die zu einer Dosisunterbrechung eines beliebigen Bestandteils der Studienmedikation führten (nach Komponente) • TEAE, die zu einer Dosisreduktion eines beliebigen Bestandteils der Studienmedikation führen (nach Komponente) • Arzneimittelbedingte TEAE, die zu einer Dosisreduktion eines beliebigen Bestandteils der Studienmedikation führten (nach Komponente) • TEAE, die zu einer Reduktion der Dosisrate eines beliebigen Bestandteils der Studienmedikation führen (nach Komponente) • Arzneimittelbedingte TEAE, die zu einer Reduktion der Dosisrate eines beliebigen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		Bestandteils der Studienmedikation führten (nach Komponente) • TEAE, ausgenommen schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von $\geq 10\%$ in jeder Behandlungsgruppe, und • TEAE mit NCI CTCAE $\geq$ Grad 3 • Arzneimittelbedingte TEAE mit NCI CTCAE $\geq$ Grad 3 • Arzneimittelbedingte TEAE mit einem Unterschied in der Inzidenz zwischen den Behandlungsgruppen (Arm A- Arm B) $> 10\%$ • Arzneimittelbedingte schwerwiegende TEAE mit einem Unterschied in der Inzidenz zwischen den Behandlungsgruppen (Arm A- Arm B) $> 5\%$ Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit TEAE und TEAE, die zum Tod führen, die nur als PT klassifiziert wurden, wurden nach Behandlungsgruppe und insgesamt zusammengefasst. Die Tabellen mit den zusammenfassenden Angaben zu den UE enthielten die Anzahl der Patienten und nicht die Anzahl der UE, außer bei schwerwiegenden TEAE und TEAE, die zum Tod führen. In diesem Fall wurde die Anzahl der UE aufgeführt. Trat bei einem Patienten eine bestimmte UE mehr als einmal auf, wurde dieser Patient nur einmal für dieses Ereignis gewertet. Trat bei einem Patienten mehr als eine UE auf, das mit demselben PT kodiert wurde, wurde der Patient nur einmal für diesen PT gezählt. Trat bei einem Patienten mehr als eine UE innerhalb einer SOC auf, so wurde der Patient nur einmal in dieser SOC gezählt. Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten mit TEAE, klassifiziert nach SOC und PT, wurden nach NCI- CTCAE-Schweregrad und nach dem Zusammenhang mit der Studienmedikation zusammengefasst. Arzneimittelbedingte TEAE wurden in ähnlicher Weise nur nach Schweregrad dargestellt. Änderte sich der Schweregrad einer UE oder der Zusammenhang, wird der Patient nur einmal mit dem schlechtesten Schweregrad und dem höchsten Grad des Zusammenhangs gezählt. Tritt bei einem Patienten mehr als einmal ein Ereignis auf, bei welchem der Schweregrad nicht beurteilt wurde und Ereignisse mit Beurteilung des Schweregrads vorliegen, wird das beurteilte Ereignis mit dem höchsten Grad gewertet. Tritt bei einem Patienten mehr als einmal ein Ereignis auf, welches in keinem Zusammenhang mit der Studienbehandlung steht und Ereignisse vorliegen, die durch die Studienbehandlung ausgelöst wurden, wird das Ereignis als "in Zusammenhang stehend" gewertet. Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten mit TEAE von Interesse (<i>Adverse Events of Special Interest</i>, AESI), klassifiziert nach SOC und PT, wurden ebenfalls zusammengefasst. Die Liste der zusammenfassenden unerwünschten Ereignisse von Interesse konnte sich im

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen																								
		Laufe der Studie aufgrund der laufenden Pharmakovigilanz ändern. Sie wurde vor dem <i>Database Lock</i> finalisiert. AESI Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten mit AESI, klassifiziert nach SOC und PT, wurden zusammengefasst. Zusammenfassungen wurden bereitgestellt für: • AESI • SAESI • AESI nach NCI-CTCAE-Grad • AESI, die zum dauerhaften Abbruch führten • AESI, die zu Dosisunterbrechung führten • AESI, die zu Dosisreduktionen führten • AESI, die zur Reduktion der Dosisraten führten • AESI, die zum Tod führten Die folgenden AESI wurden erhoben: • Übelkeit • Erbrechen • Abdominalschmerz • Überempfindlichkeitsreaktionen • Infusionsbedingte Reaktionen (IRRs) • Anämie • Neutropenie																								
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Folgende Subgruppenanalysen waren für die Endpunkte PFS, ORR und DOR, basierend auf IRC-Bewertungen, und OS präspezifiziert: <table><tr><th>Subgruppe</th><th>Merkmal</th></tr><tr><td>Altersgruppe 1</td><td>≤ 65 vs. > 65 Jahre</td></tr><tr><td>Altersgruppe 2</td><td>≤ 75 vs. >75 Jahre</td></tr><tr><td>Geschlecht</td><td>männlich vs. weiblich</td></tr><tr><td>Ethnische Zugehörigkeit</td><td>Kaukasisch vs. Asiatisch</td></tr><tr><td>Rauchgewohnheiten</td><td>Nie vs. Aktuell vs. Früher</td></tr><tr><td>Region</td><td>Asien vs. Nicht- Asien</td></tr><tr><td>Anzahl der Organe mit Metastasen</td><td>0- 2 vs. ≥ 3</td></tr><tr><td>Vorherige Gastrektomie (totale oder partielle)</td><td>Nein vs. Ja</td></tr><tr><td>Histologie (Tumortyp)</td><td>diffus vs. intestinal vs. gemischt / anders</td></tr><tr><td>Tumorlokalisation</td><td>Magen vs. GEJ; Magen proximal vs. Magen distal; GEJ proximal vs. GEJ distal</td></tr><tr><td>Land</td><td>Japan vs. Nicht-Japan; China vs. Nicht- China</td></tr></table>	Subgruppe	Merkmal	Altersgruppe 1	≤ 65 vs. > 65 Jahre	Altersgruppe 2	≤ 75 vs. >75 Jahre	Geschlecht	männlich vs. weiblich	Ethnische Zugehörigkeit	Kaukasisch vs. Asiatisch	Rauchgewohnheiten	Nie vs. Aktuell vs. Früher	Region	Asien vs. Nicht- Asien	Anzahl der Organe mit Metastasen	0- 2 vs. ≥ 3	Vorherige Gastrektomie (totale oder partielle)	Nein vs. Ja	Histologie (Tumortyp)	diffus vs. intestinal vs. gemischt / anders	Tumorlokalisation	Magen vs. GEJ; Magen proximal vs. Magen distal; GEJ proximal vs. GEJ distal	Land	Japan vs. Nicht-Japan; China vs. Nicht- China
Subgruppe	Merkmal																									
Altersgruppe 1	≤ 65 vs. > 65 Jahre																									
Altersgruppe 2	≤ 75 vs. >75 Jahre																									
Geschlecht	männlich vs. weiblich																									
Ethnische Zugehörigkeit	Kaukasisch vs. Asiatisch																									
Rauchgewohnheiten	Nie vs. Aktuell vs. Früher																									
Region	Asien vs. Nicht- Asien																									
Anzahl der Organe mit Metastasen	0- 2 vs. ≥ 3																									
Vorherige Gastrektomie (totale oder partielle)	Nein vs. Ja																									
Histologie (Tumortyp)	diffus vs. intestinal vs. gemischt / anders																									
Tumorlokalisation	Magen vs. GEJ; Magen proximal vs. Magen distal; GEJ proximal vs. GEJ distal																									
Land	Japan vs. Nicht-Japan; China vs. Nicht- China																									

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
Ergebnisse		
13	Patientenfluss (inklusive Flow- Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung / Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Insgesamt wurden 507 Patienten randomisiert, welche im Verhältnis: 1:1 auf die beiden Behandlungsarme aufgeteilt wurden. a) Randomisiert (ITT): • Zolbetuximab + CAPOX: 254 • Placebo + CAPOX: 253 b) Patienten, die die Studienmedikation erhalten haben (SAF): • Zolbetuximab + CAPOX: 254 • Placebo + CAPOX: 249 c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt (ITT): • Zolbetuximab + CAPOX: 254 • Placebo + CAPOX: 253
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Patientenfluss Abbildung 45 (ITT) und Abbildung 46 (mITT [CPS < 1])
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Der Studienstart ist auf den 28. November 2018 datiert. Zwischen dem 18. November 2018 und dem 07. Oktober 2022 (primärer Datenschnitt) wurden insgesamt 507 Patienten in die Studie randomisiert. Die im primären CSR (datiert vom 27. März 2023) enthaltenen Analysen basieren auf dem Datenschnitt vom 07. Oktober 2022 und bilden die finale Analyse des PFS und die Interimsanalyse des OS ab. Zur Präsentation der Ergebnisse auf dem ESMO-Kongress wurde ein zusätzlicher explorativer Datenschnitt getätigt: 29.06.2023. Der finale CSR basiert auf der finalen Analyse des OS zum Datenschnitt vom 12.01.2024. <u>Beschreibung der Schlüsseldaten</u> • Studienstart: 28.11. 2018 • Primärer Datenschnitt: 07.10.2022 • Finaler Datenschnitt: 12.01.2024

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist noch nicht abgeschlossen.
a: nach CONSORT 2010. Quellen: (36-39) Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

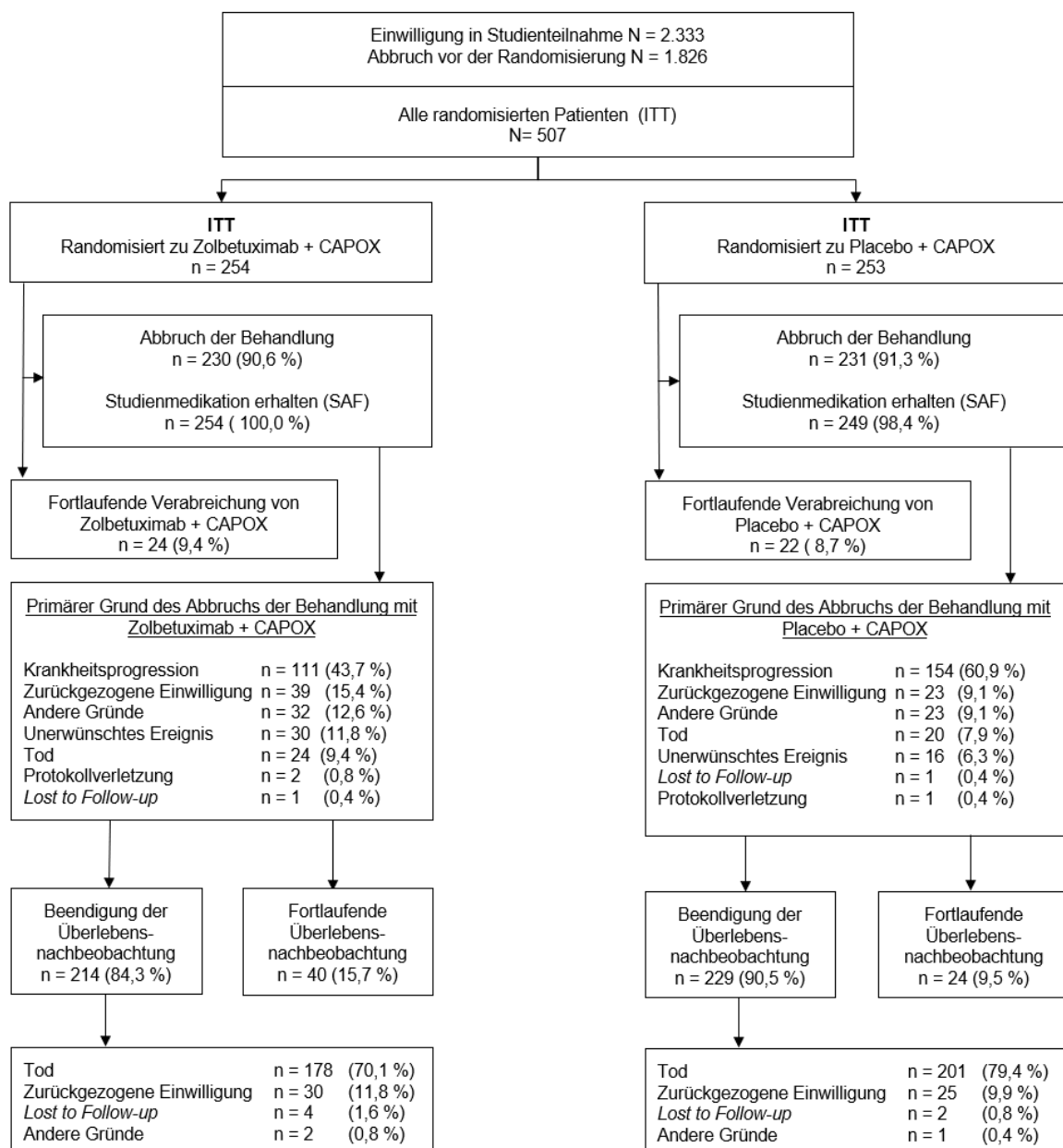


Abbildung 45: Flussdiagramm des Patientenflusses in der Studie GLOW (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024), ITT-Population

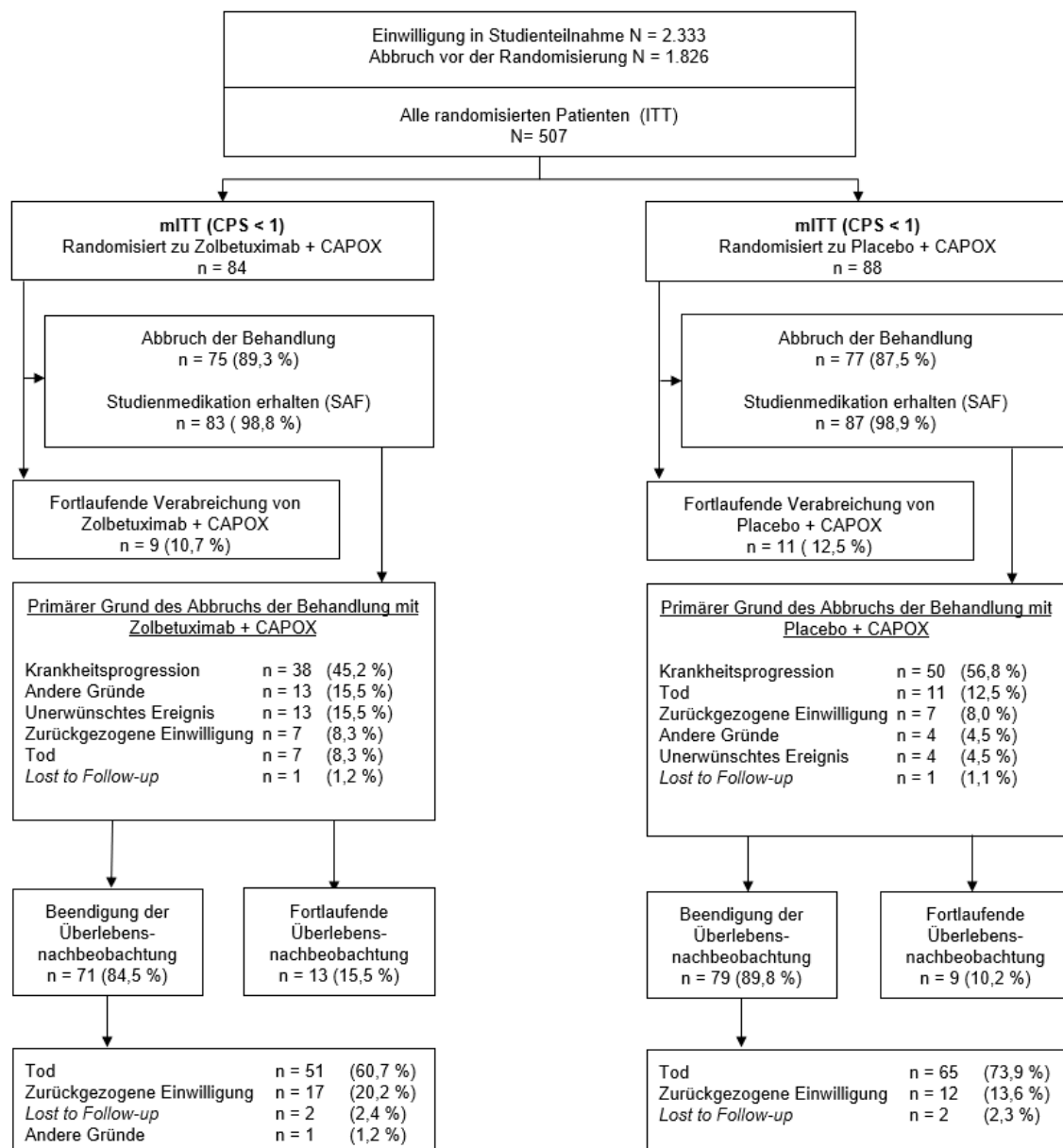


Abbildung 46: Flussdiagramm des Patientenflusses in der Studie GLOW (finaler Datenschnitt vom 12.01.2024), mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen gegebenenfalls, auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (zum Beispiel A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-98 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GLOW

Studie: GLOW**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Astellas Pharma Global Development Inc. (APGD). Clinical Study Report: A Phase 3, Global, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Efficacy Study of Zolbetuximab (IMAB362) Plus CAPOX Compared with Placebo Plus CAPOX as First-line Treatment of Subjects with Claudin (CLDN) 18.2 Positive, HER2-Negative, Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma - GLOW. Stand: 27.03.2023. 2023.	A
Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD). Clinical Study Report: A Phase 3, Global, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Efficacy Study of Zolbetuximab (IMAB362) Plus CAPOX Compared with Placebo Plus CAPOX as First-line Treatment of Subjects with Claudin (CLDN) 18.2-Positive, HER2-Negative, Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma - GLOW. Stand: 19.07.2024. 2024.	B
Astellas Pharma Global Development Inc. (APGD). Clinical Study Protocol: A Phase 3, Global, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Efficacy Study of Zolbetuximab (IMAB362) Plus CAPOX Compared with Placebo Plus CAPOX as First-line Treatment of Subjects with Claudin (CLDN) 18.2-Positive, HER2-Negative, Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma ISN/Protocol 8951-CL-0302 - Version 8.0. Stand: 06.12.2024. 2024.	C
Astellas Pharma Global Development Inc. (APGD). Statistical Analysis Plan (SAP). Final Version 2.0. A Phase 3, Global, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Efficacy Study of Zolbetuximab (IMAB362) Plus CAPOX Compared with Placebo Plus CAPOX as First-line Treatment of Subjects with Claudin (CLDN) 18.2-Positive, HER2-Negative, Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma. Stand: 13.09.2022. 2022	D

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie (A, B, C, D).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es erfolgte eine zentrale Randomisierung der Patienten in einem Verhältnis von 1:1 auf den Zolbetuximab-Arm oder den Placebo-Arm (C, D).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Probanden wurden beim Screening im Interactive Response Technology-System (IRT) erfasst, um eine Probandennummer zu generieren. Die Randomisierungsnummer wurde auf Grundlage der vom IRT erhaltenen Informationen vergeben. Die Behandlung wurde daraufhin zufällig auf die zwei Studienarme durch das IRT-System zugeordnet und die Verdeckung der Gruppenzuteilung folglich gewährleistet (C, D).

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils in Kombination mit CAPOX. Alle Patienten, Prüfarzte, das Personal der Studienzentren sowie die Mitarbeiter des Sponsors und deren Vertreter waren somit hinsichtlich der beiden Studienarme verblindet, d. h. sie hatten keine Kenntnis von der jeweilig verabreichten Studienmedikation (A, B, C, D).

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils in Kombination mit CAPOX. Alle Patienten, Prüfarzte, das Personal der Studienzentren sowie die Mitarbeiter des Sponsors und deren Vertreter waren somit hinsichtlich der beiden Studienarme verblindet, d. h. sie hatten keine Kenntnis von der jeweilig verabreichten Studienmedikation (A, B, C, D).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie GLOW handelt es um eine internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie. Es erfolgte eine zentrale Randomisierung der Patienten in einem Verhältnis von 1:1 auf den Zolbetuximab-Arm oder den Placebo-Arm. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch Mitteilung über die Zuweisung der Patienten zu einem der Behandlungsarme über ein IRT gewährleistet. Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils in Kombination mit CAPOX. Unter Berücksichtigung der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, der verdeckten Gruppenzuteilung, der Verblindung der Patienten, behandelnden Ärzte sowie des Sponsors, einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung und hinsichtlich des Fehlens sonstiger endpunktübergreifender Verzerrungsaspekte wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene demnach insgesamt als niedrig eingestuft (A, B, C, D).

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität – Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils in Kombination mit CAPOX. Alle Patienten, Prüfarzte, das Personal der Studienzentren sowie die Mitarbeiter des Sponsors und deren Vertreter waren somit hinsichtlich der beiden Studienarme verblindet (A, B, C, D).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig**☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie GLOW wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurde spezifisch für das Nutzenbewertungsdossier in der mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1) ausgewertet. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung. Die mITT-Population entspricht bezüglich Baselinecharakteristika und auch weiteren Merkmalen, wie Behandlungs- und Beobachtungsdauern der ITT-Population (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), so dass sich hierdurch kein erhöhtes Verzerrungspotential ergibt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das „Gesamtüberleben“ zählt zudem aufgrund seiner objektiven Bestimmbarkeit zu den harten klinischen Endpunkten, welcher ohne subjektive Beeinflussung durch die Patienten oder Prüfarzte erhoben werden kann.

Ein möglicher Einfluss der Nichtberücksichtigung des Anteils an CLDN18.2-positiven Patienten mit CPS < 1 im Kollektiv der Patienten mit unbekanntem PD-L1 Status wurde in einer Sensitivitätsanalyse untersucht (siehe auch Abschnitt 4.2.5.4). Da einerseits keine Hinweise auf systematische Ausfallmechanismen vorliegen, die mit spezifischen krankheitsbezogenen Patientencharakteristika im Zusammenhang stehen, sowie andererseits sich unter vollständigem Einbezug der Patienten mit unbekanntem PD-L1-Status konsistente Effekte zur Hauptanalyse (unter vollständigem Ausschluss dieser Patienten) zeigen, liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Verzerrungspotential durch Nichtberücksichtigung von Patienten mit unbekanntem CPS vor.

Bezogen auf alle Patienten unter Risiko, sind unter Intervention höhere Anteile an Zensurierungen erfolgt, da im Interventionsarm weniger Patienten als im Vergleichsarm im Beobachtungszeitraum verstorben sind. Es wurden folglich anteilig mehr Patienten im Interventionsarm zensiert, da anteilig mehr Patienten mit zuletzt bekanntem Status „am Leben“ in die Analyse eingingen. Bei Betrachtung auf Grundlage aller zensierter Patienten ergeben sich keine differenziellen Unterschiede zwischen Intervention und Vergleichsarm (siehe Tabelle 4-22 und separater Anhang 4-G für ITT-Population). Insgesamt führt dies zu einer hohen Aussagesicherheit des Endpunkts. Weitere Informationen zur Zensurierung der Patienten sind Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1 zu entnehmen.

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

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (A, B, C, D).

Endpunkt: Morbidität – Progressionsfreies Überleben (PFS)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils in Kombination mit CAPOX. Alle Patienten, Prüfarzte, das Personal der Studienzentren sowie die Mitarbeiter des Sponsors und deren Vertreter waren somit hinsichtlich der beiden Studienarme verblindet (A, B, C, D).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie GLOW wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wurde spezifisch für das Nutzenbewertungsdossier in der mITT-Population (CLDN18.2+, CPS < 1) ausgewertet. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung. Die mITT-Population entspricht bezüglich Baselinecharakteristika und weiteren Merkmalen, wie Behandlungs- und Beobachtungsdauern der ITT-Population (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Ein möglicher Einfluss der Nichtberücksichtigung des Anteils an CLDN18.2-positiven Patienten mit CPS < 1 im Kollektiv der Patienten mit unbekanntem PD-L1 Status wurde in einer Sensitivitätsanalyse

untersucht (siehe auch Abschnitt 4.2.5.4). Da einerseits keine Hinweise auf systematische Ausfallmechanismen vorliegen, die mit spezifischen krankheitsbezogenen Patientencharakteristika im Zusammenhang stehen, sowie andererseits sich unter vollständigem Einbezug der Patienten mit unbekanntem PD-L1-Status konsistente Effekte zur Hauptanalyse auf Basis der HR (unter vollständigem Ausschluss dieser Patienten) zeigen, liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Verzerrungspotential durch Nichtberücksichtigung von Patienten mit unbekanntem CPS vor.

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

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (A, B, C, D).

Endpunkt: Morbidität – Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils in Kombination mit CAPOX. Alle Patienten, Prüfarzte, das Personal der Studienzentren sowie die Mitarbeiter des Sponsors und deren Vertreter waren somit hinsichtlich der beiden Studienarme verblindet (A, B, C, D).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie GLOW wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Der Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde spezifisch für das Nutzenbewertungsdossier in der mITT-Population (CPS < 1) ausgewertet. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung. Die mITT-Population entspricht bezüglich Baselinecharakteristika und weiteren Merkmalen, wie Behandlungs- und Beobachtungsdauern der ITT-Population (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Aus den Studienberichten und den Publikationen ergaben sich jeweils keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen

das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (A, B, C, D).

Endpunkt: Morbidität – Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils in Kombination mit CAPOX. Alle Patienten, Prüfarzte, das Personal der Studienzentren sowie die Mitarbeiter des Sponsors und deren Vertreter waren somit hinsichtlich der beiden Studienarme verblindet (A, B, C, D).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie GLOW wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Der Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25“ wurde spezifisch für das Nutzenbewertungsdossier in der mITT-Population (CPS < 1) ausgewertet. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung. Die mITT-Population entspricht bezüglich Baselinecharakteristika und weiteren Merkmalen, wie Behandlungs- und Beobachtungsdauern der ITT-Population (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Aus den Studienberichten und den Publikationen ergaben sich jeweils keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen

das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OG25“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (A, B, C, D).

Endpunkt: Morbidität – Symptomatik anhand des EORTC QLQ-STO22**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils in Kombination mit CAPOX. Alle Patienten, Prüfarzte, das Personal der Studienzentren sowie die Mitarbeiter des Sponsors und deren Vertreter waren somit hinsichtlich der beiden Studienarme verblindet (A, B, C, D).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie GLOW wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Der Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-STO22 – Belching Subskala“ wurde spezifisch für das Nutzenbewertungsdossier in der mITT-Population (CPS < 1) ausgewertet. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung. Die mITT-Population entspricht bezüglich Baselinecharakteristika und weiteren Merkmalen, wie Behandlungs- und Beobachtungsdauern der ITT-Population (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Aus den Studienberichten und den Publikationen ergaben sich jeweils keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren

identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-STO22 - *Belching*-Subskala“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (A, B, C, D).

Endpunkt: Morbidität – Schmerzintensität anhand der NRS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils in Kombination mit CAPOX. Alle Patienten, Prüfarzte, das Personal der Studienzentren sowie die Mitarbeiter des Sponsors und deren Vertreter waren somit hinsichtlich der beiden Studienarme verblindet (A, B, C, D).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie GLOW wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Der Endpunkt „Schmerzintensität anhand der NRS“ wurde spezifisch für das Nutzenbewertungsdossier in der mITT-Population (CPS < 1) ausgewertet. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung. Die mITT-Population entspricht bezüglich Baselinecharakteristika und weiteren Merkmalen, wie Behandlungs- und Beobachtungsdauern der ITT-Population (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Aus den Studienberichten und den Publikationen ergaben sich jeweils keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen

das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schmerzintensität anhand der NRS“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (A, B, C, D).

Endpunkt: Morbidität – EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils in Kombination mit CAPOX. Alle Patienten, Prüfarzte, das Personal der Studienzentren sowie die Mitarbeiter des Sponsors und deren Vertreter waren somit hinsichtlich der beiden Studienarme verblindet (A, B, C, D).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie GLOW wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Der Endpunkt „EQ-5D VAS“ wurde spezifisch für das Nutzenbewertungsdossier in der mITT-Population (CPS < 1) ausgewertet. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung. Die mITT-Population entspricht bezüglich Baselinecharakteristika und weiteren Merkmalen, wie Behandlungs- und Beobachtungsdauern der ITT-Population (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Aus den Studienberichten und den Publikationen ergaben sich jeweils keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das

Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (A, B, C, D).

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – anhand des EORTC QLQ-C30**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils in Kombination mit CAPOX. Alle Patienten, Prüfarzte, das Personal der Studienzentren sowie die Mitarbeiter des Sponsors und deren Vertreter waren somit hinsichtlich der beiden Studienarme verblindet (A, B, C, D).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie GLOW wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde spezifisch für das Nutzenbewertungsdossier in der mITT-Population (CPS < 1) ausgewertet. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung. Die mITT-Population entspricht bezüglich Baselinecharakteristika und weiteren Merkmalen, wie Behandlungs- und Beobachtungsdauern der ITT-Population (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Aus den Studienberichten und den Publikationen ergaben sich jeweils keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren

identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (A, B, C, D).

Endpunkt: Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse (UE)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils in Kombination mit CAPOX. Alle Patienten, Prüfarzte, das Personal der Studienzentren sowie die Mitarbeiter des Sponsors und deren Vertreter waren somit hinsichtlich der beiden Studienarme verblindet (A, B, C, D).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils in Kombination mit CAPOX. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde spezifisch für das Nutzenbewertungsdossier in der mSAF-Population (CLDN18.2+, CPS < 1) ausgewertet. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung. Die mSAF-Population entspricht bezüglich Baselinecharakteristika und weiteren Merkmalen, wie Behandlungs- und Beobachtungsdauern der SAF-Population (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), so dass sich hierdurch kein erhöhtes Verzerrungspotential ergibt. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

Aus den Studienberichten und der Publikation ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (A, B, C, D).

Endpunkt: Sicherheit – Schwere UE**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils in Kombination mit CAPOX. Alle Patienten, Prüfarzte, das Personal der Studienzentren sowie die Mitarbeiter des Sponsors und deren Vertreter waren somit hinsichtlich der beiden Studienarme verblindet (A, B, C, D).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils in Kombination mit CAPOX. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Die Klassifizierung der UE nach Schweregrad erfolgt zudem anhand von klar definierten Kriterien. Der Endpunkt „Schwere UE“ wurde spezifisch für das Nutzenbewertungsdossier in der mSAF-Population (CLDN18.2+, CPS < 1) ausgewertet. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung. Die mSAF-Population entspricht bezüglich Baselinecharakteristika und weiteren Merkmalen, wie Behandlungs- und Beobachtungsdauern der SAF-Population (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), so dass sich hierdurch kein erhöhtes Verzerrungspotential

ergibt. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Ein möglicher Einfluss der Nichtberücksichtigung des Anteils an CLDN18.2-positiven Patienten mit CPS < 1 im Kollektiv der Patienten mit unbekanntem PD L1 Status wurde in einer Sensitivitätsanalyse untersucht (siehe auch Abschnitt 4.2.5.4). Da einerseits keine Hinweise auf systematische Ausfallmechanismen vorliegen, die mit spezifischen krankheitsbezogenen Patientencharakteristika im Zusammenhang stehen, sowie andererseits sich unter vollständigem Einbezug der Patienten mit unbekanntem PD-L1-Status konsistente Effekte zur Hauptanalyse (unter vollständigem Ausschluss dieser Patienten) zeigen, liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Verzerrungspotential durch Nichtberücksichtigung von Patienten mit unbekanntem CPS vor. Aus den Studienberichten und der Publikation ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schwere UE“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (A, B, C, D).

Endpunkt: Sicherheit – Schwerwiegende UE**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils in Kombination mit CAPOX. Alle Patienten, Prüfarzte, das Personal der Studienzentren sowie die Mitarbeiter des Sponsors und deren Vertreter waren somit hinsichtlich der beiden Studienarme verblindet (A, B, C, D).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils in Kombination mit CAPOX. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Die Klassifizierung der SUE erfolgt zudem anhand von klar definierten Kriterien. Der Endpunkt „Schwerwiegende UE“ wurde spezifisch für das Nutzenbewertungsdossier in der mSAF-Population (CLDN18.2+, CPS < 1) ausgewertet. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung. Die mSAF-Population entspricht bezüglich Baselinecharakteristika und weiteren Merkmalen, wie Behandlungs- und Beobachtungsdauern der SAF-Population (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), so dass sich hierdurch kein erhöhtes Verzerrungspotential

ergibt. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Ein möglicher Einfluss der Nichtberücksichtigung des Anteils an CLDN18.2-positiven Patienten mit CPS < 1 im Kollektiv der Patienten mit unbekanntem PD L1 Status wurde in einer Sensitivitätsanalyse untersucht (siehe auch Abschnitt 4.2.5.4). Da einerseits keine Hinweise auf systematische Ausfallmechanismen vorliegen, die mit spezifischen krankheitsbezogenen Patientencharakteristika im Zusammenhang stehen, sowie andererseits sich unter vollständigem Einbezug der Patienten mit unbekanntem PD-L1-Status konsistente Effekte zur Hauptanalyse (unter vollständigem Ausschluss dieser Patienten) zeigen, liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Verzerrungspotential durch Nichtberücksichtigung von Patienten mit unbekanntem CPS vor. Aus den Studienberichten und der Publikation ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (A, B, C, D).

Endpunkt: Sicherheit – Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Zolbetuximab bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils in Kombination mit CAPOX. Alle Patienten, Prüfarzte, das Personal der Studienzentren sowie die Mitarbeiter des Sponsors und deren Vertreter waren somit hinsichtlich der beiden Studienarme verblindet (A, B, C, D).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE“ wurde spezifisch für das Nutzenbewertungsdossier in der mSAF-Population (CLDN18.2+, CPS < 1) ausgewertet. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung. Die mSAF-Population entspricht bezüglich Baselinecharakteristika und weiteren Merkmalen, wie Behandlungs- und Beobachtungsdauern der SAF-Population (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), so dass sich hierdurch kein erhöhtes Verzerrungspotential ergibt. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

Ein möglicher Einfluss der Nichtberücksichtigung des Anteils an CLDN18.2-positiven Patienten mit CPS < 1 im Kollektiv der Patienten mit unbekanntem PD-L1-Status wurde in einer Sensitivitätsanalyse untersucht (siehe auch Abschnitt 4.2.5.4). Da einerseits keine Hinweise auf systematische Ausfallmechanismen vorliegen, die mit spezifischen krankheitsbezogenen Patientencharakteristika im Zusammenhang stehen, sowie andererseits sich unter vollständigem Einbezug der Patienten mit unbekanntem PD-L1-Status konsistente Effekte zur Hauptanalyse (unter vollständigem Ausschluss dieser Patienten) zeigen, liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Verzerrungspotential durch Nichtberücksichtigung von Patienten mit unbekanntem CPS vor.

Aus den Studienberichten und den Publikationen ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (zum Beispiel wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (zum Beispiel computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.
- ☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (zum Beispiel per Telefon oder Computer)
 - Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
 - Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet
- ☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.
- ☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bezüglich der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
 - Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (zum Beispiel durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).
- ☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bezüglich der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (zum Beispiel Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (zum Beispiel Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

1. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (das heißt vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht/unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume

- Operationalisierungen von Zielkriterien (zum Beispiel Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (zum Beispiel Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin. Zulässige Gründe sind:
 - erkennbar nicht ergebnisgesteuert, zum Beispiel zu langsame Patientenrekrutierung
 - Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
 - geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Gegebenenfalls prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort gegebenenfalls auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen/Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

zum Beispiel

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (zum Beispiel alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.

- Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ ja☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (gegebenenfalls lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, zum Beispiel Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bezüglich der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (zum Beispiel typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (in der Regel: ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (gegebenenfalls müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (zum Beispiel Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (zum Beispiel diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (unter anderem Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Zum Beispiel

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben

- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

☐ ja☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
