Medicinrådet

Medicinrådets vurdering af zolbetuximab i kombination med kemoterapi til 1. linje-behandling af adenokarcinom i mavesæk eller mavemund

Til patienter med lokalavanceret, ikke-resektabel eller metastatisk HER2-negativ, claudin 18.2-positiv adenokarcinom – i kombination med fluoropyrimidin- og platinbaseret kemoterapi

Vur

Version 1.0

Dokumentoplysninger	
Godkendt	17. december 2025
Ikrafttrædelsesdato	17. december 2025
Dokumentnummer	232538
Versionsnummer	1.0

Sagsoplysninger	
Lægemiddel	Zolbetuximab (Vyloy)
Indikation	Vyloy i kombination med fluoropyrimidin- og platinbaseret kemoterapi, er indiceret til førstelinjebehandling af voksne patienter med lokalt avanceret inoperabel eller metastatisk HER2-negativ adenokarcinom i ventrikel eller den gastroøsofageale overgang (GEJ), hvis tumorer er Claudin (CLDN) 18.2-positive.
Lægemiddelfirma	Astellas
ATC-kode	L01FX31

Sagsbehandling	
Proces	18-ugers proces
Anmodning modtaget fra ansøger	16. maj 2024
Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden	14. november 2024
Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden	7. november 2025
Rådets anbefaling	17. december 2025
Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage)	28 uger og 4 dage (144 arbejdsdage) Der har været clock-stop i sagen fra den 5. februar til og med den 13. august 2025, da ansøgningen ikke var fyldestgørende.
Fagudvalg	Fagudvalget vedrørende kræft i mavesæk og mavemund

©Medicinrådet, 2025
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 18. december 2025

Opsummering

Om Medicinrådets vurdering
Medicinrådet har vurderet zolbetuximab i kombination med CAPOX, som er en platin- og flouropyrimidin-baseret kemoterapi (herefter omtalt som kemoterapi) til førstelinjebehandling af voksne patienter med lokalt avanceret inoperabel eller metastatisk HER2-negativ adenokarcinom i mavesæk (ventrikel) eller mavemund (den gastroøsofageale overgang), hvis tumorer er Claudin 18 isoform 2 (CLDN18.2) -positive.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Astellas Pharma.

Patienter med fremskredent HER2-negativ adenokarcinom i mavesæk eller mavemund
Hvert år tilbydes behandling med lindrende og livsforlængende kemoterapi til ca. 300 patienter med fremskredent adenokarcinom i mavemund eller mavesæk. Sygdommen viser sig ofte ved synkebesvær, og patienterne taber sig derfor ofte og bliver afkræftede. 12-måneders overlevelsesraten for patienter fra opstart i levetidsforlængende behandling er i 2023 opgjort til 46 %. Det forventes, at der årligt er ca. 90 CLDN18.2-positive patienter i god almentilstand, som kandiderer til behandling med zolbetuximab + kemoterapi.

Zolbetuximab + kemoterapi
Zolbetuximab er et monoklonalt antistof, der binder sig til proteinet CLDN18.2 på overfladen af kræftceller, og dette medfører celledød.

Zolbetuximab er et orphan drug [1], og det er endnu ikke godkendt til andre indikationer. Dosering af zolbetuximab beregnes ud fra patientens legemsoverfladeområde (BSA). Behandlingen starter med en støddosis på 800 mg/m² intravenøst på dag 1 i cyklus 1, efterfulgt af vedligeholdelsesdoser på 600 mg/m² intravenøst hver 3. uge eller 400 mg/m² intravenøst hver 2. uge. Behandlingen gives i kombination CAPOX og kan fortsætte indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet [1]. I produktresumeet anbefales desuden præmedicinering med antiemetika for at håndtere kvalme og opkastning.

Nuværende behandling i Danmark
Den nuværende livsforlængende 1. linje systemiske behandling er afhængig af patienternes PD-L1 status. Patienter med PD-L1 CPS ≥ 5 kan tilbydes behandling med checkpoint-hæmmerne nivolumab (4,5 mg/kg hver 3. uge) eller pembrolizumab (2 mg/kg hver 3. uge). Begge administreres I.V. i kombination med kemoterapi. Patienter med PD-L1 CPS < 5 tilbydes kemoterapi alene.

Effekt og sikkerhed
Vurderingen af zolbetuximabs effekt og sikkerhed er baseret på en integreret analyse med poolet data fra de to randomiserede, dobbeltblindede fase 3-studier SPOTLIGHT og GLOW (videre omtalt som den integrerede analyse). Begge studier inkluderer patienter med HER2-negativ, CLDN18.2-positiv adenokarcinom i mavesæk eller mavemund.

Medicinrådets vurdering inkluderer to separate analyser, da PD-L1 CPS-status har betydning for behandlingsvalget i dansk klinisk praksis: patienter med PD-L1 CPS < 5, hvor kemoterapi alene er komparator, og patienter med PD-L1 CPS ≥ 5, hvor komparatoren er kemoterapi i kombination med enten nivolumab eller pembrolizumab. Der er ikke indikation for, at PD-L1 ekspression har betydning for effekt og sikkerhed for zolbetuximab. Alle analyser for GLOW og SPOTLIGHT tager således udgangspunkt i ITT-populationen under antagelse af, at zolbetuximab + kemoterapis effekt og sikkerhed er uafhængig af PD-L1 ekspression.

Sammenlignet med placebo + kemoterapi forbedrede zolbetuximab + kemoterapi den samlede overlevelse (OS) med mediant 2,7 måneder og en hazard ratio (HR) på 0,77 (95 % CI: 0,67; 0,89). Efter 24 måneder var der 10 %-point flere patienter i live blandt de patienter, der fik zolbetuximab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene. Den progressionsfri overlevelse (PFS) blev ligeledes øget ved behandling med zolbetuximab + kemoterapi sammenlignet med placebo + kemoterapi HR 0,71 (95 % CI: 0,61; 0,83). Forskellen i median PFS var 1,0 måned.

Zolbetuximab + kemoterapi var i den integrerede analyse forbundet med flere grad 3-4 uønskede hændelser vs. placebo + kemoterapi (80,7 % vs. 74,8 %). Andelen af alvorlige uønskede hændelser var den samme (48 % vs. 48,4 %). Zolbetuximab + kemoterapi førte oftere til behandlingsophør grundet behandlingsrelaterede uønskede hændelser sammenlignet med placebo + kemoterapi (19,9 % vs. 12,5 %). De mest almindelige hændelsestyper (uanset sværhedsgrad) ved behandling med zolbetuximab var kvalme (75,8 %) og opkast (67,0 %). Behandlingsvarigheden for kvalme og opkast var 1-3 dage i gennemsnit. Den helbredsrelaterede livskvalitet (HRQoL) for behandling med zolbetuximab + kemoterapi var på niveau med placebo + kemoterapi.

For patienter med PD-L1 CPS ≥ 5 er der ingen statistisk signifikant forskel i OS mellem behandlingskombinationerne med zolbetuximab og PD-(L)1-hæmmerne: HR[redacted] for sammenligningen med pembrolizumab og HR [redacted] for nivolumab. PFS var ligeledes sammenlignelig med HR på [redacted] og [redacted] for henholdsvis pembrolizumab og nivolumab.

En naiv sammenligning af sikkerhedsdata viste, at frekvens og sværhedsgraden af uønskede hændelser og alvorlige uønskede hændelser er sammenlignelig for de tre behandlingskombinationer. Dog er hændelsestypen meget forskellige: zolbetuximab var primært forbundet med gastrointestinale bivirkninger som kvalme og opkast, mens PD-(L)1-hæmmerne giver højere risiko for immunrelaterede bivirkninger, som kan være langvarige og potentielt livstruende. En naiv sammenligning af HRQoL viste ingen indikationer for, at livskvaliteten påvirkes negativt ved behandling med zolbetuximab, nivolumab eller pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene.

På baggrund af den samlede faglige vurdering af effekt, sikkerhed og helbredsrelateret livskvalitet vurderer Medicinrådet, at zolbetuximab, nivolumab og pembrolizumab i kombination med kemoterapi er sammenlignelige for patienter med PD-L1 CPS ≥ 5. Dog

er der større usikkerhed om langtidseffekten af zolbetuximab sammenlignet med immunterapi.

Omkostningseffektivitet
Medicinrådet har vurderet omkostningseffektiviteten af zolbetuximab i kombination med kemoterapi til førstelinjebehandling af voksne patienter med lokalt avanceret inoperabel eller metastatisk HER2 negativ adenokarcinom i mavesæk eller mavemund, hvis tumorer er CLDN18.2-positive. Vurderingen er baseret på to separate sundhedsøkonomiske analyser, afhængigt af patienternes PD-L1 CPS-score.

For patienter med PD-L1 CPS < 5 anvendes en cost-utility-analyse (CUA) baseret på en partitioned survival-model til at estimere omkostningseffektiviteten af zolbetuximab i kombination med kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene. Patientbevægelserne bygger på data for progressionsfri (PFS) og samlet overlevelse (OS) fra den integrerede analyse (poolet data fra SPOTLIGHT- og GLOW-studiet) samt behandlingsvarighed (TTD) fra GLOW-studiet. Helbredsrelateret livskvalitet er baseret på EQ-5D-5L-data fra den integrerede analyse koblet til danske præferencevægte.

På baggrund af den indsendte analyse præsenteres resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse som to lige plausible scenarier, som afspejler forskellige antagelser om andel langtidsoverlevere ved behandling med zolbetuximab i kombination med kemoterapi:

- Scenarie 1: Antager en højere andel langtidsoverlevere, med ca. 10 % af patienterne i live ved år 5 (log-logistisk-fordeling).
- Scenarie 2: Antager en mere konservativ overlevelse, med ca. 4 % af patienterne i live ved år 5 og færre langtidsoverlevere (Gompertz-fordeling).

For subgruppen af patienter med PD-L1 CPS ≥ 5 anvendes en omkostningsminimeringsanalyse (OMA) uden fremskrivning til at estimere de inkrementelle omkostninger forbundet med zolbetuximab sammenlignet med nivolumab og pembrolizumab, da Medicinrådet ud fra en samlet faglig vurdering anser disse behandlinger som sammenlignelige. Behandlingsvarighed er den gennemsnitlige behandlingsvarighed på tværs af de kliniske studier fra de respektive EPAR'er.

Resultatet af Medicinrådets cost-utility-analyse for scenarie 1 for patienter med PD-L1 CPS < 5 viser, at de inkrementelle omkostninger mellem zolbetuximab + kemoterapi og kemoterapi alene er ca. [redacted] DKK, mens QALY-gevinsten er 0,6 QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [redacted] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.

Resultatet af Medicinrådets cost-utility-analyse for scenarie 2 for patienter med PD-L1 CPS < 5 viser, at de inkrementelle omkostninger mellem zolbetuximab + kemoterapi og kemoterapi alene er ca. [redacted] DKK, mens QALY-gevinsten er 0,3 QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [redacted] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel B.

Resultatet for patienter med PD-L1 CPS < 5 er behæftet med usikkerhed. Usikkerhederne er både relateret til det kliniske datagrundlag og ansøgers indsendte model. Usikkerhederne vedr. datagrundlaget omfatter forskelle i tumorlokationen mellem studierne og dansk praksis, hvilket kan betyde, at effekten af zolbetuximab for patienter med tumorer i mavemunden er overestimeret i den sundhedsøkonomiske analyse. Usikkerhederne vedr. den indsendte model omfatter usikkerhed om andel langtidsoverlevere i placebo-armen. Sidstnævnte har været mulig at belyse med følsomhedsanalyser, og på tværs af alle følsomhedsanalyserne estimeres en ICER fra ca. [redacted] til [redacted] DKK/QALY i scenarie 1 og [redacted] til [redacted] DKK/QALY i scenarie 2.

Resultatet for patienter med PD-L1 CPS ≥ 5 viser, at de inkrementelle omkostninger mellem zolbetuximab og hhv. nivolumab er ca. [redacted] DKK og pembrolizumab ca. [redacted] DKK. Resultaterne er præsenteret i Tabel C. I en følsomhedsanalyse, hvor RDI for zolbetuximab nedjusteres til samme niveau som for nivolumab og pembrolizumab, falder de inkrementelle omkostninger med ca. [redacted] DKK for nivolumab og ca. [redacted] DKK for pembrolizumab sammenlignet med zolbetuximab.

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets cost-utility-analyse for scenarie 1, patienter med PD-L1 CPS < 5, diskonterede tal

	Zolbetuximab + kemoterapi	Kemoterapi	Forskel
Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale leveår	2,1	1,4	0,7
Totale QALY	**1,74**	**1,17**	**0,57**
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		**Beregnet med AIP: 701.914 DKK** **Beregnet med SAIP: [redacted] DKK**	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		**Beregnet med AIP: 883.224 DKK** **Beregnet med SAIP: [redacted] DKK**	

Tabel B. Resultatet af Medicinrådets cost-utility-analyse for scenarie 2, patienter med PD-L1 CPS < 5, diskonterede tal

	Zolbetuximab + kemoterapi	Kemoterapi	Forskel
Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale leveår	1,7	1,4	0,3
Totale QALY	**1,44**	**1,17**	**0,27**
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		**Beregnet med AIP: 1.563.391 DKK**	

	Zolbetuximab + kemoterapi	Kemoterapi	Forskel
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med SAIP: [redacted] DKK Beregnet med AIP: 1.825.103 DKK Beregnet med SAIP: [redacted] DKK	

Tabel C. Resultatet af Medicinrådets omkostningsminimeringsanalyse, patienter med PD-L1 CPS ≥ 5, diskonterede tal

		Inkrementelle omkostninger (zolbetuximab vs. nivolumab og pembrolizumab)
Zolbetuximab	[redacted]	-
Nivolumab	[redacted]	[redacted]
Pembrolizumab	[redacted]	[redacted]

Budgetkonsekvenser

Budgetkonsekvenserne er beregnet over en femårig periode. I år 5 er den totale budgetkonsekvens estimeret til henholdsvis ca. [redacted] DKK i scenarie 1 og [redacted] DKK i scenarie 2 i cost-utility-analysen og [redacted] DKK i omkostningsminimeringsanalysen, se afsnit 5.2.

Indholdsfortegnelse

1. Baggrund ... 15
1.1 Om vurderingen ... 15
1.2 HER2-negativ adenokarcinom i mavesæk eller mavemund ... 15
1.2.1 CLDN18.2 ... 16
1.3 Zolbetuximab i kombination med platin- og fluoropyrimidin-baseret kemoterapi ... 16
1.4 Nuværende behandling ... 17

2. Effekt og sikkerhed ... 18
2.1 Litteratursøgning ... 18
2.1 Kliniske studier ... 19
2.1.1 SPOTLIGHT ... 20
2.1.2 GLOW ... 21
2.1.3 CheckMate 649 ... 21
2.1.4 KEYNOTE 859 ... 22
2.2 Population, intervention, komparator og effektmål ... 24
2.2.1 Population ... 24
2.2.2 Intervention ... 27
2.2.3 Komparator ... 28
2.2.4 Effektmål ... 29
2.3 Sammenligning af effekt ... 30
2.3.1 For patienter med PD-L1 CPS < 5: Zolbetuximab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene ... 30
2.3.1.1 Analysemetode for sammenligning af effekt ... 30
2.3.1.2 Oversigt over effektestimater ... 30
2.3.1.4 Samlet overlevelse (OS) ... 34
2.3.2 For patienter med PD-L1 CPS ≥ 5: Zolbetuximab + kemoterapi sammenlignet med nivolumab eller pembrolizumab kombineret med kemoterapi ... 38
2.3.2.1 Analysemetode for sammenligning af effekt ... 38
2.3.2.2 Oversigt over effektestimater ... 38
2.3.2.3 Progressionsfri overlevelse (PFS) ... 39
2.3.2.4 Samlet overlevelse (OS) ... 41
2.4 Sammenligning af sikkerhed ... 44
2.1 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed ... 49

3. Helbredsrelateret livskvalitet ... 51
3.1 Inkluderede instrumenter for HRQoL ... 51
3.1.1 EQ-5D-5L og studiedesign ... 51
3.1.2 Dataindsamling ... 51
3.1.3 Resultater ... 52
3.1.4 Medicinrådets vurdering af EQ-5D-5L for helbredsrelateret livskvalitet ... 55

3.2 Nytteværdier ... 56
3.2.1 Grundlag for beregning af nytteværdier ... 56
3.2.2 Beregning af nytteværdier ... 56
3.2.3 Resultater for nytteværdier ... 56
3.2.4 Fald i helbredsrelateret livskvalitet ... 57
3.2.5 Medicinrådets vurdering af nytteværdier ... 58

4. Sundhedsøkonomisk analyse ... 59
4.1 Grundantagelser ... 59
4.2 Model ... 60
4.2.1 Datagrundlag ... 60
4.2.2 Modeltype og modelstruktur ... 61
4.2.3 Tid til behandlingsophør (TTD) (cost-utility-analysen) ... 61
4.3 Omkostninger ... 63
4.3.1 Lægemiddelomkostninger ... 63
4.3.2 Lægemiddelomkostninger til co-administration ... 66
4.3.3 Administrationsomkostninger ... 67
4.3.4 Monitoreringsomkostninger ... 67
4.3.5 Bivirkningsomkostninger ... 68
4.3.6 Efterfølgende behandlinger ... 69
4.3.7 Patientomkostninger ... 70
4.3.8 Diagnostiske omkostninger ... 71
4.4 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse ... 71
4.5 Resultater ... 73
4.5.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyser ... 73
4.5.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser ... 76
4.6 Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse ... 80

5. Budgetkonsekvenser ... 84
5.1 Estimat af patientantal og markedsandel ... 84
5.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen ... 84

6. Referencer ... 86

7. Sammensætning af fagudvalg ... 90

8. Versionslog ... 91

9. Bilag ... 92
9.1 Studieoversigt for den integrerede analyse baseret på GLOW og SPOTLIGHT ... 92
9.2 Følsomhedsanalyse for OS fra den integrerede analyse selekteret på PD-L1 ekspression ... 93

9.3 Følsomhedsanalyse for OS og PFS baseret på subpopulationen fra GLOW og SPOTLIGHT selekteret på PD-L1 CPS 5 ≤ CPS <10 og ≥ 10 93
9.4 PFS Kaplan-Meier data fra GLOW og SPOTLIGHT 94
9.5 OS Kaplan-Meier data fra GLOW og SPOTLIGHT..... 95
9.6 Subgruppeanalyser for PFS og OS i den integrerede analyse fra GLOW og SPOTLIGHT [18] 96
9.7 Alvorlige uønskede hændelser opgørelser fra EPAR..... 97
9.8 Efterfølgende behandling 101
9.9 HRQoL – SPOTLIGHT og GLOW 103
9.10 Ekstrapolerede kurver..... 108
9.10.1 Samlet overlevelse (OS) 108
9.10.2 Progressionsfri overlevelse (PFS) 109
9.10.3 Tid til behandlingsophør (TTD) 110

Om Medicinrådets anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbarhed til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 90.

Begreber og forkortelser

AE:	Uønsket hændelse uanset årsag (*adverse event*)
AIP:	Apotekernes indkøbspris
BICR:	*Blændet uafhængig komitee (Blinded Independent Central review)*
BSA:	*Body surface area*
CAPOX:	Kempterapi bestående af capecitabin + oxaliplatin
CI:	Konfidens interval
CLDN 18.2:	Claudin 18 isoform 2
CPS:	*Combined Positive Score*
CTCAE:	*Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*
CUA:	*Cost-utility analyse*
DEGC:	Dansk EsophagoGastrisk Cancer Gruppe
DOR:	*Duration of response*
ECOG PS:	*Eastern Cooperative Oncology Group performance status*
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (European Medicines Agency)
EORTC:	*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30 Questionnaire*
EPAR:	*European Public Assessment Report*
EQ-5D-5L:	*European Quality of Life 5 Dimensions, 5 Levels*
EQ-VAS:	*European Quality of life Visual Analogue Scale*
FACT-Ga:	*Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric*
FOLFOX:	Kempterapi bestående af folinsyre, flouracil og oxaliplatin

GEE:	*Generalized Estimating Equations*
GEJ:	*Gastro Esophageal Junction*
HER2:	*Human Epidermal Growth Factor 2*
HR:	*Hazard ratio*
HRQoL:	Helbredsrelateret livskvalitet
ICER:	*Incremental Cost Effectiveness Ratio*
ITT:	*Intention to treat*
OMA:	*Omkostningsminimeringsanalyse*
OR:	*Odds ratio*
OS:	Samlet overlevelse (*Overall Survival*)
PD:	Progredieret sygdom *(Progressed Disease)*
PD-L1:	*Programmed Death Ligand-1*
PF:	Progressionsfri sygdom *(Progression-free Disease)*
PFS:	Progressionsfri overlevelse (*Progression-Free Survival*)
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (*Population, Intervention, Comparator and Outcome)*
PP:	Per Protocol
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
QALY:	Kvalitetsjusteret leveår *(Quality-Adjusted Life Years)*
QLQ-C30:	*Quality of Life questionnaire*
QLQ-STO22:	*Quality of Life questionnaire of patients with gastric cancer*
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie *(Randomised Controlled Trial)*

RDI: Relativ dosisintensitet *(Relative Dose Intensity)*

RECIST: *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*

RR: Relativ risiko

SAE: Alvorlige uønskede hændelser (*severe adverse events*)

SAIP: Sygehusapotekernes indkøbspris

SMD: *Standardized Mean Difference*

TRAE: Behandlingsrelaterede uønskede hændelser (*treatment emergent adverse events*)

VEGF: *Vascular Endothelial Growth Factor*

1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet zolbetuximab i kombination med fluoropyrimidin- og platinbaseret kemoterapi, er indiceret til førstelinjebehandling af voksne patienter med lokalt avanceret inoperabel eller metastatisk HER2-negativ adenokarcinom i mavesæk/ventrikel eller mavemund/den gastroøsofageale overgang, hvis tumorer er Claudin (CLDN) 18.2-positive.

Standardbehandlingen i dansk klinisk praksis er afhængig af PD-L1 ekspression. Vurderingen inkluderer derfor to analyser baseret på om patienternes tumorer har hhv. PD-L1 CPS ≥ 5 eller PD-L1 CPS < 5.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Astellas Pharma.

Astellas fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 19. september 2024.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i mavesæk og mavemund og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 HER2-negativ adenokarcinom i mavesæk eller mavemund

I Danmark opdeles kræft i øvre del af mavetarmkanalen i tre forskellige cancertyper, udgået fra henholdsvis spiserør, mavemund eller mavesæk. Det samlede antal tilfælde har været let stigende igennem en årrække. I 2024 var antallet af nye tilfælde med kræft i spiserør, mavemund og mavesæk på hhv. 299, 643 og 319. Diagnosen optræder oftest hos mænd, og gennemsnitsalderen for alle tre typer er ved diagnosetidspunktet omkring 70 år [2].

De mest almindelige symptomer er synkebesvær, opkastninger, træthed, kvalme og vægttab [3]. Patienterne kan opleve trykken eller en brændende fornemmelse i brysthulen eller øvre del af bughulen. Nogle patienter har lav blodprocent grundet blødning fra tumoren [4]. En andel af patienterne kan ikke tilbydes helbredende behandling, da de på diagnosetidspunktet enten har dissemineret sygdom eller er i for dårlig almentilstand til at kunne gennemgå behandling [2].

Ifølge Dansk Esophago Gastrisk Cancer Gruppe (DEGC) årsrapport blev 1 års overlevelsesraten i 2023 opgjort til 45,6 % (CI 95 %: 39,5-51,7) for danske patienter med lokalavanceret, ikke-resektabel eller metastatisk kræft i mavesæk, mavemund eller spiserør, som starter op på første linje palliativ systemisk behandling [2]. Upublicerede

data fra Rigshospitalets database, har opgjort medianalderen for danske patienter ved opstart af livsforlængende behandling til 64,6 år (range 27-91).

Kræfttypen inddeles yderligere i de histologiske typer adenokarcinomer og planocellulære karcinomer. Den aktuelle vurdering tager alene udgangspunkt i adenokarcinomer. Adenokarcinomer opstår i kirtelcellerne og er primært lokaliseret i mavesæk eller mavemund [2]. Blandt risikofaktorerne for adenokarcinomer i mavemunden er refluks (spiserørsbrok), mens bakterien Helicobacter pylori er en risikofaktor for karcinomer i ventriklen [2].

Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) er et protein på overfladen af kræftceller, som kan fremme cellevækst. Ved HER2-positiv sygdom ses en overekspression af HER2-proteiner, hvilket kan behandles med målrettet anti-HER2-terapi (trastuzumab). Ved HER2-negativ sygdom tilrettelægges behandlingen i stedet ud fra andre faktorer, såsom PD-L1-ekspression. Der findes ikke særskilte opgørelser for PD-L1-ekspression i danske patienter. I tidligere af Medicinrådets vurderinger, er det antaget at omkring 60 % af patienterne har PD-L1 CPS ≥ 5 og dermed kandiderer til behandling med enten nivolumab eller pembrolizumab.

1.2.1 CLDN18.2

CLDN18.2 er et tight junction protein, som findes i differentierede epitelceller i mavesækkens slimhinde. CLDN18.2 er fundet udtrykt i kræftceller fra kræft i mavesækken og metastaser herfra, men der er også fundet ekspression fra tumorer i bugspytkirtlen, spiserør, ovarie eller lunge. Det er forventningen af CLDN18.2 proteinets eksponering på celleoverfladen forøges i visse typer adenokarcinomer [5].

I dansk klinisk praksis testes der på nuværende tidspunkt ikke for CLDN-18.2 status. Baseret på de pivotale kliniske studier vedr. zolbetuximabs effekt (SPOTLIGHT og GLOW) er ca. 38 % af patienter CLDN18.2-positive (defineret som ≥ 75 % af tumor celler, med moderat til stærk CLDN18.2 farvning i cellemembranen). I SPOTLIGHT og GLOW anvendes VENTANA CLDN18 (43-14A) RxDX assay (roche) [6,7]. Der foreligger retrospektive opgørelser af historiske kohorter som ligeledes finder at ca. 40 % patienter er CLDN18.2-positive, og indikerer at CLDN18.2 er uden betydning for patienternes prognose [8,9].

1.3 Zolbetuximab i kombination med platin- og fluoropyrimidin-baseret kemoterapi

Zolbetuximab (Vyloy) er et monoklonalt antistof der selektivt binder sig til Claudin 18 isoform 2 (CLDN18.2). Zolbetuximab binder sig til CLDN18.2 på celleoverfladen. Bindingen medfører celledød gennem antistofafhængig cellulær cytotoksicitet og komplementafhængig cytotoksicitet [7,8].

Zolbetuximab i kombination med fluoropyrimidin- og platinbaseret kemoterapi er indiceret til førstelinjebehandling af voksne patienter med lokalt avanceret inoperabel

eller metastatisk HER2-negativ adenokarcinom i ventrikel eller mavemund, hvis tumorer er CLDN18.2-positive.

Dosering af zolbetuximab beregnes ud fra patientens legemsoverfladeområde (BSA). Behandlingen starter med en støddosis på 800 mg/m² intravenøst på dag 1 i cyklus 1, efterfulgt af vedligeholdelsesdoser på 600 mg/m² intravenøst hver 3. uge eller 400 mg/m² intravenøst hver 2. uge. Behandlingen kan fortsætte indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet [1]. I produktresumeet anbefales desuden præmedicinering med antiemetika for at håndtere kvalme og opkastning, da disse bivirkninger er meget almindelige og kan være af en sværhedsgrad som medfører behov for justering af infusionshastighed, pausering eller ophør af behandling.

Zolbetuximab har orphan drug status og er endnu ikke godkendt til andre indikationer [1].

1.4 Nuværende behandling

Førstelinjebehandling af lokalt avanceret ikke-resektabelt eller metastatisk adenokarcinom i mavesæk eller mavemund tilrettelægges ud fra tumorens PD-L1-score (CPS) og HER2-status [10]. DEGC´s retningslinjer anbefaler, at behandlingsegnede patienter med HER2-negativ sygdom behandles med:

- **PD-L1 CPS ≥ 5** – nivolumab eller pembrolizumab i kombination med platin- og fluoropyrimidin-baseret kemoterapi hvis i performancestatus 0-1. Behandlingen gives indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet i op til 2 år. I dansk klinisk praksis er det mest almindelige kemoterapiregime capecitabin + oxaliplatin (CAPOX). CAPOX gives normalt i op til 9 serier, eller så længe patienten tåler det.
- **PD-L1 CPS < 5** – platin- og fluoropyrimidin-baseret kemoterapi alene. I dansk klinisk praksis er det mest almindelige kemoterapiregime CAPOX.

Ved progression under eller efter 1. linjebehandling kan patienter i god almentilstand tilbydes yderligere systemisk onkologisk behandling [10]:

- *Irinotecan monoterapi*
- *Docetaxel eller paclitaxel monoterapi.*

Der henvises til DEGCs retningslinjer for yderligere detaljer. I den sundhedsøkonomiske analyse er der taget udgangspunkt i docetaxel som efterfølgende behandling (se afsnit 4.3.6).

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Astellas har udført en systematisk litteratursøgning som efterfølgende er adapteret for at passe med komparatorer der anvendes i dansk klinisk praksis.

For sammenligningen med kemoterapi for patienter PD-L1 < 5 CPS, anvendes resultaterne fra den direkte sammenligning af zolbetuximab og hhv. FOLFOX og CAPOX i studierne GLOW og SPOTLIGHT.

For PD-L1 CPS ≥ 5 har ansøger lavet indirekte sammenligninger for den integrerede analyse og med komparator fra de identificerede studier CheckMate 649 og KEYNOTE 859 som er præsenteret i Tabel 1.

2.1 Kliniske studier

Medicinrådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studier

Tabel 1. Studier inkluderet i vurderingen.

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
SPOTLIGHT [NCT03504397]	Patienter med ikke-resekterbar avanceret eller metastatisk HER2- negativ adenokarcinom i mavesæk eller mavemund.	Zolbetuximab + kemoterapi (FOLFOX)	kemoterapi (FOLFOX)	Primært effektmål: PFS vurderet af IRC. Sekundære effektmål: OS, ORR, DOR, HRQoL (målt ved EQ-5D-5L og EORTC QLQ-C30), TTSD.	PFS, OS og EQ-5D-5L
GLOW [NCT03653507]	Patienter med ikke-resekterbar avanceret eller metastatisk HER2- negativ adenokarcinom i mavesæk eller mavemund.	Zolbetuximab + kemoterapi (CAPOX)	Kemoterapi (CAPOX)	Primært effektmål: PFS vurderet IRC. Sekundære effektmål: OS, ORR, DOR), (TTCD), HRQoL (målt ved EORTC QLQ-C30, QLQ-OG25, EQ-5D-5L og Global Pain Questionnaire).	PFS, OS og EQ-5D-5L, derudover anvendes upublicerede data for TTD
CheckMate 649 [NCT02872116]	Patienter med ikke-resekterbar avanceret eller metastatisk adenokarcinom i mavesæk, mavemund eller spiserør	Nivolumab + kemoterapi (CAPOX eller FOLFOX)	kemoterapi (CAPOX eller FOLFOX)	Primært effektmål: OS og PFS for PD-L1 CPS ≥ 5 vurderet ved BICR. Sekundære effektmål: OS og PFS for PD-L1 CPS ≥ 1 og den samlede population, ORR, DOR, HRQoL (målt ved FACT-Ga) og TTSD.	Ikke relevant. OMA uden ekstrapolering, da zolbetuximab, nivolumab og pembrolizumab anses som sammenlignelige behandlinger i kombination med kemoterapi
KEYNOTE-859 [NCT03675737]	Patienter med ikke-resekterbar avanceret eller metastatisk HER2- negativ adenokarcinom i mavesæk eller mavemund.	Pembrolizumab + kemoterapi (CAPOX eller FP)	Kemoterapi (CAPOX eller FP)	Primært effektmål: OS, Sekundære effektmål: PFS vurderet BICR, ORR, DoR, sikkerhed og tolerabilitet. Alle vurderet i ITT og stratificeret efter PD-L1 CPS (≥ 1 og ≥ 10), eksplorative effektmål inkluderede HRQoL (EORTC QLQ-C30, QLQ-STO22, EQ-5D-5L).	Ikke relevant. OMA uden ekstrapolering, da zolbetuximab, nivolumab og pembrolizumab anses som sammenlignelige behandlinger i kombination med kemoterapi

BICR: blændet uafhængig komité, CAPOX: Capecitabin + oxaliplatin, DoR: responsvarighed, FOLFOX: Folinsyre (leucovorin/ levofolinat) + Fluorouracil (5-FU) + Oxaliplatin, FP: 5-fluorouracil + cisplatin, IRC: uafhængig komité, ITT: *intention to treat* OS: samlet overlevelse, ORR: Objektiv responsrate, PFS: progressionsfri overlevelse, TTCD: tid til bekræftet forringelse af livskvalitet, TTSD: og tid til symptomforværring

2.1.1 SPOTLIGHT

SPOTLIGHT [7] er et internationalt, fase 3, dobbeltblindet, randomiseret kontrolleret studie, der har til formål at undersøge effekten og sikkerheden af zolbetuximab i kombination med FOLFOX sammenlignet med placebo + FOLFOX hos patienter med lokal fremskreden eller metastatisk adenokarcinom i mavesæk eller mavemund, som er HER2-negative og CLDN18.2-positive. Studiet blev gennemført på 215 centre fordelt over 20 lande. Patientrekrutteringen forløb mellem 21. juni 2018 til 1. april 2022.

Inklusionskriterierne omfattede voksne patienter med histologisk verificeret adenokarcinom i mavesæk eller mavemund, som var HER2-negative og CLDN18.2-positive (moderat til kraftig ekspression hos ≥ 75 % af tumorceller). Patienterne skulle have ECOG PS 0 eller 1 og målbar sygdom i henhold til RECIST v1.1. Blandt eksklusionskriterierne var ubehandlet metastaser til centralnervesystemet eller perifer neuropati (> grad 1), autoimmun sygdom eller positiv test for enten hepatitis B eller C. Derudover måtte de ikke tidligere have modtaget systemisk behandling for fremskreden sygdom.

I alt blev 2735 patienter screenet. Heraf blev 565 patienter inkluderet og randomiseret – 283 til interventionsarmen og 282 i komparatorarmen. Patienterne blev stratificeret ved randomisering efter region (Asien vs. ikke-Asien), antal organer med metastaser (0–2 vs. ≥3) og tidligere gastrektomi (ja vs. nej). Randomiseringen blev udført via interaktivt responssystem, og både patienter, investigatorer og klinisk personale var blændede for behandlingstildelingen.

Interventionsarmen modtog zolbetuximab intravenøst i kombination med FOLFOX. Zolbetuximab blev doseret efter kropsoverfladeareal og administreret med en startdosis på 800 mg/m² på dag 1 i cyklus 1 og 600 mg/m² i efterfølgende cyklusser på dag 1 og 22 i 42-dages cyklusser frem til sygdomsprogression.

FOLFOX administreres intravenøst som koncentrat til infusion. Patienterne modtog kemoterapi dag 1, 15 og 29 (hver anden uge) i hver behandlingscyklus i følgende doser:

- **Folinsyre (leucovorin)**: 400 mg/m². I Japan anvendes alternativt levofolinat 200 mg/m².
- **Fluorouracil (5-FU)**: 400 mg/m² som bolus efterfulgt af 2400 mg/m² som kontinuerlig infusion over 46–48 timer.
- **Oxaliplatin**: 85 mg/m² intravenøst.

Kemoterapi blev givet i op til 4 x 42 dages cyklusser (1 gang hver 2. uge i op til 24 uger), afhængigt af respons og tolerabilitet. Kemoterapien var identisk for de to behandlingsarme.

Studiets primære effektmål var progressionsfri overlevelse (PFS), vurderet af en uafhængig komité (IRC) i henhold til RECIST v1.1. Sekundære effektmål omfattede samlet overlevelse (OS), objektiv responsrate (ORR), responsvarighed (DOR), tid til bekræftet

forringelse af livskvalitet (TTCD) og helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL), målt med EQ-5D-5L og EORTC QLQ-C30.performance status

2.1.2 GLOW

GLOW [6] er et internationalt, fase 3, dobbeltblindet, randomiseret kontrolleret studie, der undersøger effekten af zolbetuximab i kombination med CAPOX til førstelinjebehandling af lokal fremskreden eller metastatisk adenokarcinom i mavesæk eller mavemund. Studiet blev gennemført på 166 kliniske sites fordelt over 18 lande i Asien, Europa, Nordamerika og Sydamerika. Patientrekrutteringen forløb mellem 28. november 2018 til 18. februar 2022.

Inklusionskriterierne omfattede voksne patienter med histologisk verificeret adenokarcinom i mavesæk eller mavemund, som var HER2-negative og CLDN18.2-positive (moderat til kraftig ekspression hos ≥75 % af tumorceller). Patienterne skulle have *Eastern Cooperative Oncology Group performance status* (ECOG PS) 0 eller 1 og målbar sygdom i henhold til RECIST v1.1. Blandt eksklusionskriterierne var ubehandlet metastaser til centralnervesystemet eller perifer neuropati (> grad 1), autoimmun sygdom eller positiv test for enten hepatitis B eller C. Derudover måtte de ikke tidligere have modtaget systemisk behandling for fremskreden sygdom.

I alt blev 2,104 patienter screenet. Heraf opfyldte 507 patienter inklusionskriterierne og blev randomiseret, fordelt med 254 i interventionsarmen (zolbetuximab + CAPOX) og 253 i komparatorarmen (placebo + CAPOX). Stratificering ved randomisering blev udført efter geografisk region (Asien vs. ikke-Asien), antal metastatiske organer (0–2 vs. ≥ 3) og tidligere gastrektomi (ja vs. nej).

Interventionsarmen modtog zolbetuximab intravenøst med en startdosis på 800 mg/m² i cyklus 1 og 600 mg/m² i efterfølgende cyklusser, kombineret med CAPOX-regimet: capecitabin 1.000 mg/m² oralt to gange dagligt på dag 1–14 og oxaliplatin 130 mg/m² intravenøst på dag 1, gentaget hver 3. uge i op til 8 cyklusser. Kemoterapien var identisk for de to behandlingsarme.

Studiets primære effektmål var progressionsfri overlevelse (PFS), vurderet af en uafhængig komité (IRC) i henhold til RECIST v1.1. Sekundære effektmål omfattede samlet overlevelse (OS), objektiv responsrate (ORR), responsvarighed (DOR), tid til bekræftet forringelse af livskvalitet (TTCD) og helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL), målt med EORTC QLQ-C30, QLQ-OG25, EQ-5D-5L og Global Pain Questionnaire.

2.1.3 CheckMate 649

CheckMate 649 [11,12] er et randomiseret open-label, 3-armet, kontrolleret fase 3-studie til evaluering af effekt og sikkerhed ved førstelinjebehandling med nivolumab i kombination med kemoterapi eller nivolumab i kombination med ipilimumab sammenlignet med kemoterapi alene hos patienter med avanceret eller metastatisk adenokarcinom i mavesæk, mavemund eller spiserør. I denne vurdering er der set bort fra behandlingsarmen nivolumab + ipilimumab + kemoterapi.

Inklusionskriterierne var ≥ 18 år, ECOG PS 0–1, normal organfunktion, vævsprøve til PD-L1. Ved tidligere platinbaseret behandling skulle der være et behandlingsfrit interval på

mindst 6 måneder. Nøgleeksklusionskriterierne var: HER2-positive tumorer, ubehandlet metastaser til centralnervesystemet eller perifer neuropati (> grad 1), autoimmun sygdom eller positiv test for enten hepatitis B eller C.

I alt blev 2687 patienter med HER2-negativ, lokalavanceret, ikke-resektabel eller metastatisk sygdom screenet for deltagelse i perioden fra marts 2017 til april 2019. Heraf blev 1581 randomiseret i forholdet 1:1 til hhv. nivolumab i komb. med kemoterapi (n = 789) og kemoterapi alene (n = 792). Af disse modtog 1549 patienter mindst én dosis af den tildelte behandling. Patienter blev inkluderet i studiet uanset PD-L1-ekspression. Heraf havde 955 patienter (60 %) PD-L1 CPS ≥ 5. Patienterne blev stratificeret efter tumorcelle PD-L1-ekspression (≥ 1 % vs. < 1 % eller ubestemt), geografi (Asien vs. Nordamerika vs. resten af verden), *ECOG PS* (0 vs. 1) og typen af kemoterapi (capecitabin i komb. med oxaliplatin vs. leucovorin i komb. med 5-fluorouracil (5-FU) og oxaliplatin). Patienter blev inkluderet fra 179 sites fordelt på 29 lande. Overkrydsning mellem behandlingsarmene var ikke tilladt.

Alle patienter fik investigators valg af kemoterapiregime som bestod i:

- CAPOX: Capecitabin 1000 mg/m² peroralt to gange dagligt fra dag 1 til 14 plus oxaliplatin 130 mg/m² administreret I.V. på dag 1 i en cyklus på 3 uger.
- FOLFOX: Folinsyre (Leucovorin) 400 mg/m² I.V, dag 1, fluorouracil 400 mg/m² som bolus efterfulgt af 2400 mg/m² som kontinuerlig infusion over 46–48 timer og oxaliplatin 85 mg/m² I.V på dag 1 i en cyklus hver 2. uge.

Hertil fik patienter randomiseret til nivolumab-armen enten en fast dosis nivolumab på 360 mg hver 3. uge i eller 240 mg I.V. hver 2. uge alt efter investigators valg af kemoterapi.

I løbet af patientrekrutteringen blev det specificeret, at den primære patientpopulation var patienter med PD-L1 CPS ≥ 5 (baseret på data fra CheckMate 032 og andre publicerede data for anti-PD-1 behandling).

Studiets to primære effektmål var OS, som var defineret som tid fra randomisering til død uanset årsag, og PFS evalueret ved BICR per RECIST version 1.1 for patienter med PD-L1 CPS ≥ 5. Hierarkisk testede sekundære effektmål omfattede OS for patienter med PD-L1 CPS ≥ 1 og i alle randomiserede patienter. Blandt præspecificerede eksplorative endepunkter inkluderede BICR-evalueret DOR, HRQoL (målt med EQ-VAS og FACT-Ga) og sikkerhed. Det bemærkes, at der i løbet af studiet blev ændret i studieprotokollen, både i forhold til behandlingsarmen nivolumab i kombination med ipilimumab, som blev opgivet undervejs, og justeringer i forhold til PD-L1-evaluering, som blev ændret fra tumorcelle-ekspression til CPS.

2.1.4 KEYNOTE 859

KEYNOTE 859 [13,14] er et randomiseret dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3-studie til evaluering af effekt og sikkerhed ved førstelinjebehandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi eller placebo i kombination med kemoterapi hos patienter med lokalavanceret, ikke-resektabel eller metastatisk sygdom HER2-negativ adenokarcinom i mavesæk eller mavemund.

Inklusionskriterierne var ≥ 18 år, HER2-negativ status, ECOG PS 0–1, normal organfunktion, vævsprøve til PD-L1. Ved tidligere platinbaseret behandling skulle der være et behandlingsfrit interval på mindst 6 måneder. Nøgleeksklusionskriterierne var: HER2-positive tumorer, ubehandlet central nerve metastaser eller perifer neuropati (> grad 1), autoimmun sygdom, positiv test for enten hepatitis B eller C, tidligere behandling med PD-1/PD-L1/CTLA4-hæmmere.

I alt blev 2409 patienter screenet for deltagelse fordelt på 207 centre i 33 lande i perioden fra 8. november 2018 til 11. juni 2021. Heraf blev 1579 patienter randomiseret i forholdet 1:1 til hhv. pembrolizumab i kombination med kemoterapi (n = 790) og placebo + kemoterapi (n = 789). Patienter blev inkluderet i studiet uanset PD-L1-ekspression. Patienterne blev stratificeret efter tumorcelle PD-L1- CPS (≥ 1 vs. < 1 eller ubestemt), geografi (Asien vs. Nordamerika vs. resten af verden), ECOG PS (0 vs. 1) og typen af kemoterapi (CAPOX vs. 5-fluorouracil + cisplatin). Overkrydsning mellem behandlingsarmene var ikke tilladt.

Alle patienter fik investigators valg af kemoterapiregime:

- CAPOX: Capecitabin 1000 mg/m² peroralt to gange dagligt fra dag 1 til 14 plus oxaliplatin 130 mg/m² administreret I.V. på dag 1 i en cyklus på 3 uger.
- FP: 5-fluorouracil 5-fluorouracil (5-FU) 800 mg/m² pr. dag som kontinuerlig intravenøs infusion på dag 1–5 + Cisplatin 80 mg/m² intravenøst på dag 1 i hver 3-ugers cyklus.

Studiets primære effektmål var OS. De sekundære effektmål omfattede progressionsfri overlevelse, objektiv responsrate og sikkerhed., HRQoL blevmålt med *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), *Quality of Life questionnaire* (QLQ-C30) og EORTC QLQ-STO22 (gastrisk) og EuroQoL 5D-5L.

2.2 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Behandlingsnaive voksne patienter med lokalavanceret ikke-resektabel eller metastatisk adenokarcinom i mavemund eller mavesæk. Den ansøgte indikation begrænser sig til CLDN18.2-positive patienter, der er HER2-negative	Er i overensstemmelse med den forventede dansk klinisk praksis. Man har i dansk klinisk praksis endnu ikke erfaring med at teste for CLDN 18.2. Det er derfor endnu uvist hvor stor en andel af de danske patienter, der er CLDN18.2-positive.	Samme som i effekt og sikkerhed
Intervention	Zolbetuximab i kombination med fluoropyrimidin- og platinbaseret kemoterapi	Interventionen svarer til Medicinrådets forventning til behandling med zolbetuzimab. I dansk klinisk praksis er CAPOX førstevalget for kemoterapi	Samme som i effekt og sikkerhed
Komparator	For PD-L1 CPS < 5: Placebo + fluoropyrimidin- og platinbaseret kemoterapi	Komparator er i overensstemmelse med Medicinrådets forventning. I dansk klinisk praksis er CAPOX førstevalget for kemoterapi	Samme som i effekt og sikkerhed
	For PD-L1 CPS ≥ 5: Pembrolizumab/nivolumab + fluoropyrimidin- og platinbaseret kemoterapi	Komparator er i overensstemmelse med Medicinrådets forventning.	Samme som i effekt og sikkerhed
Effektmål	OS, PFS, SAE og HRQoL	De inkluderede effektmål indgår i Medicinrådets vurdering af lægemidlets effekt og sikkerhed.	OS, PFS, TTD, SAE og HRQoL

2.2.1 Population

I tabel 3 fremgår baseline karakteristika for de relevante studier i ansøgningen. Patientkarakteristika er opgjort for ITT populationerne.

Alle fire studier inkluderer patienter med adenokarcinomer i mavesæk og mavemund. CheckMate 649 inkluderede 13-14 % patienter med tumorlokation i spiserøret. Patienternes median alder, performancestatus og kønsfordeling (> 60 % mænd) var generelt sammenlignelig mellem de fire studier. De har alle fire sammenlignelige studiedesigns, men CheckMate 649 er som det eneste blindet og har ikke krav til HER2-test, men udelukkede dog patienter med kendt HER2-positiv status. Det betyder at 40,7 % af patienterne i CheckMate 649 har ukendt HER2 status. De øvrige tre studier inkluderede alene HER2-negative patienter.

Det bemærkes, at der i SPOTLIGHT og GLOW kun indgik patienter, som er CLDN18.2-positive. Omvendt er CLDN18.2 status ukendt for patienter i CheckMate 649 og KEYNOTE 859.

Tabel 3. Baselinekarakteristika for SPOTLIGHT, GLOW, CheckMate 649 og KEYNOTE 859

	SPOTLIGHT		GLOW		CheckMate 649		KEYNOTE 859	
	Zolbetuximab + FOLFOX (n = 283)	FOLFOX (n = 282)	Zolbetuximab + CAPOX (n = 254)	CAPOX (n = 253)	Nivolumab + CAPOX/ FOLFOX (n = 789)	CAPOX/ FOLFOX (n = 792)	Pembrolizumab + CF/CAPOX (n = 790)	CF/CAPOX (n = 789)
Alder (år), median (SD)	62	60	61	59	62	61	61	62
Mænd, (%)	62	62	63	62	68	71	67	69
Oprindelse, %								
Kaukasisk	49	48	37	36	70	68	54	55
Asiatisk	34	34	62	62	24	24	34	34
Andet	10	9	0	0	6	8	12	11
ECOG, %								
0	44	41	43	43	41	42	36	38
1	54	58	57	56	59	57	64	62
2	< 1	0	0	0	< 1	< 1	NR	NR
Tumorlokation, %								
Spiserør	0	0	0	0	13	14	NR	NR
Mavemund	23	26	14	17	17	16	19	23
Mavesæk	77	74	86	83	70	70	81	76

	SPOTLIGHT		GLOW		CheckMate 649		KEYNOTE 859	
HER2 status, %								
Positiv	0	0	0	0	0	0	0	0
Negativ	100	100	100	100	NR	NR	100	100
Ukendt*	0	0	0	0	~40	~40	0	0

I CheckMate 649 blev patienter kun ekskluderet hvis de havde kendt HER2 positiv status.

Medicinrådets vurdering af population
Studiepopulationerne fra de fire studier betragtes overordnet som værende sammenlignelige. Den største forskel mellem studierne er tumorlokation. CheckMate-649 inkluderede som det eneste studie 13–14 % patienter med kræft i spiserøret. Denne afvigelse forventes dog at være et spørgsmål om definitioner. I dansk klinisk praksis bliver der for adenokarcinomer ikke skelnet mellem lokation i mavemund og spiserør og eventuelle tumorer i spiserøret vil i udgangspunktet blive klassificeret som placeret i mavemunden [2].

Det bemærkes, at fordelingen mellem karcinomer i mavesæk og mavemund for alle fire studier adskilte sig fra dansk klinisk praksis, idet over 70 % af patienterne havde tumor i mavesækken. I dansk klinisk praksis er størstedelen af adenokarcinomer derimod lokaliseret i mavemunden. Det er velkendt, at fordelingen varierer globalt set, og forklaringen kan skyldes forskelle i livsstil såvel som genetik. Det er tidligere vist, at tumorlokationen er uden betydning for responsrate, overlevelse og sikkerhed ved kemoterapibehandling til patienter med adenokarcinomer i mavemund og mavesæk [15,16]. Ligeledes viser tidligere studier, at checkpointhæmmernes effekt på overlevelsen ikke er påvirket af tumorlokationen [11,13]. Resultaterne fra de præspecificerede subgruppeanalyser fra GLOW og SPOTLIGHT indikerer derimod at tumorlokationen kan være af betydning for behandlingseffekten for zolbetuximab (se forestplot i bilag 9.6). Her fremgår det, at patienter med tumorlokation i mavemunden ikke umiddelbart har effekt af zolbetuximab + kemoterapi sammenlignet med placebo + kemoterapi målt på PFS (HR på 1,12 (95 % CI: 0,80; 1,57) og OS (HR 1,02 (95 % CI: 0,76; 1,39)). Studiet er dog ikke dimensioneret til at foretage endelige konklusioner baseret på resultaterne for sådanne subpopulationer. I EPAR fremgår det derudover at der er et sammenfald mellem tumorlokation i mavemund og en kortere behandlingsvarighed [1]. Både udførslen af subgruppeanalyser og de brede konfidensintervaller udelukker mulighed for endelige konklusioner.

Patienterne i alle fire studier har en ECOG PS på 0–1, hvilket svarer til de patienter, der forventes at kandidere til zolbetuximab + kemoterapi i dansk klinisk praksis. ECOG PS er ligeledes i overensstemmelse med DEGCs retningslinjer for patienter der modtager behandling med enten pembrolizumab eller nivolumab i kombination med kemoterapi i dag [17].

Medianalderen i de kliniske studier er lavere end gennemsnitsalderen ved diagnosetidspunktet i dansk klinisk praksis på ca. 70 år [2]. Dog er studiepopulationernes alder ikke langt fra medianalderen for danske patienter ved opstart af livsforlængende

behandling som i Rigshospitalets upublicerede database er opgjort til 64,6 år (range 27-91).

2.2.2 Intervention

Zolbetuximab kombineres med platin og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi som gives frem til progression eller toksicitet. I GLOW er det anvendte kemoterapiregime CAPOX mens det i SPOTLIGHT er FOLFOX. Ansøger tager primært udgangspunkt i en integreret analyse hvor rådata fra SPOTLIGHT og GLOW er poolet [18]. I dansk klinisk praksis er CAPOX den foretrukne variant af platin og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi. Den sundhedsøkonomiske analyse tager derfor udgangspunkt i CAPOX.

Doseringen af zolbetuximab i den ansøgte intervention svarer til den, der er anvendt i SPOTLIGHT og GLOW og som fremgår af produktresumeet. Zolbetuximab gives i.v. og doseringen bliver beregnet efter overflade areal (BSA). Første dosis af zolbetuximab er en loading dose på 800 mg/m² som følges op af vedligeholdelses doser enten hver 3. uge (600 mg/m²) eller hver 2. uge (400 mg/ m²) alt efter kemoterapiregimet som det kombineres med (se Tabel 4).

I den sundhedsøkonomiske model har ansøger taget højde for at det kan være nødvendigt at øge mængden af kvalmestillende behandling i tillæg til zolbetuximab udover hvad der normalt forventes i tillæg til kemoterapi (se Tabel 26).

Tabel 4. Dosering af zolbetuximab + platin- og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi (CAPOX eller FOLFOX)

Studie	Lægemiddel/kemoterapiregime:	Dosis
GLOW	Zolbetuximab	Startdosis: 800 mg/m² i.v. Vedligeholdelsesdosis: 600 mg/m².hver 3. uge
	CAPOX	Oxaliplatin: 130 mg/m² i.v. hver 3. uge Capecitabin: 1.000 mg/m² /dag 1-14, oralt hver 3. uge
SPOTLIGHT	Zolbetuximab	Startdosis: 800 mg/m² i.v. Vedligeholdelsesdosis: 400 mg i.v. hver 2. uge
	FOLFOX	Oxaliplatin: 85 mg/m² i.v. hver 2. uge. Folinsyre 400 mg/m²,fluorouracil 400 mg/m² bolus efterfulgt af 2400 mg/m² i 46-h til 48-h infusion hver 2. Uge.

Medicinrådets vurdering af intervention

Dosering og administrationen af zolbetuximab forventes at være overførbar til dansk klinisk praksis. I dansk klinisk praksis anvendes kemoterapiregimet CAPOX som udgangspunkt til > 95 % af patienterne (ligesom i GLOW). Effekt og sikkerhedsmæssigt forventes FOLFOX at være ligeværdig med CAPOX [6], og det vurderes ikke at have betydning for overførbarheden af studiedata, at der i SPOTLIGHT er anvendt FOLFOX.

Dosering og administrationsfrekvensen af CAPOX er derudover i overensstemmelse med dansk klinisk praksis.

2.2.3 Komparator

I vurderingen indgår to scenarier for komparatorer defineret på baggrund af PD-L1 CPS-score:

PD-L1 CPS < 5: for patienter med PD-L1 CPS < 5 er standardbehandlingen kemoterapi alene svarende til kontrolarmene i SPOTLIGHT og GLOW med kemoterapi dosereret som listet for CAPOX og FOLFOX i Tabel 4. Effekt og sikkerhedsmæssigt forventes FOLFOX dog at være ligeværdig med CAPOX [6], og det vurderes ikke at have betydning for overførbarheden af studiedata, at der i SPOTLIGHT er anvendt FOLFOX. I dansk klinisk praksis anvendes CAPOX.

PD-L1 CPS ≥ 5: For patienter med PD-L1 CPS ≥ 5 er standardbehandlingen i dansk klinisk praksis enten nivolumab eller pembrolizumab i kombination med platin- og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi doseret efter vægt. I vurderingen af effekt og sikkerhed er der taget udgangspunkt i CheckMate 649 og KEYNOTE 859, hvor behandlingerne er doseret som det fremgår af Tabel 5. I både CheckMate 649 og KEYNOTE 859 er behandlingslængden maksimalt 2 år.

Tabel 5 Dosering af nivolumab- og pembrolizumab i kombination med kemoterapi baseret på referencestudierne CheckMate 649 og KEYNOTE 859

Studie	Lægemiddel/Kemoterapi regime:	Dosis	Bemærkninger
CheckMate 649	Nivolumab	Fast dosis på 360 mg i.v. hver 3. uge i kombination med CAPOX eller 240 mg i.v. hver 2. uge i kombination med FOLFOX	I dansk klinisk praksis er det standard med vægtbaseret dosering 4,5 mg/kg hver 3. uge i maksimalt 2 år, dosis kan ikke overstige fast dosis (360 mg hver 3. uge).
	CAPOX	Oxaliplatin: 130 mg/m2 i.v. hver 3. uge. Capecitabin: 1.000 mg/m2 /dag 1-14 oralt hver 3. uge.	CAPOX er det primære valg i dansk klinisk praksis såvel som for mere end 90 % i CheckMate 649
	FOLFOX	Oxaliplatin: 85 mg/m2 i.v. hver 2. uge. Folinsyre 400 mg/m^2,fluorouracil 400 mg/m^2 bolus efterfulgt af 2400 mg/m^2 i 46-h til 48-h infusion hver 2. Uge.	Vurderes at være ligeværdigt med CAPOX effekt- og sikkerhedsmæssigt
KEYNOTE 859	Pembrolizumab	Fast dosis på 200 mg i.v. hver 3. uge.	I dansk klinisk praksis er det standard med vægtbaseret dosering 2 mg/kg hver 3. uge eller 4 mg/kg hver 6. uge i maksimalt 2 år, dog kan dosis ikke

Studie	Lægemiddel/Kemoterapi regime:	Dosis	Bemærkninger
			overstige fast dosis (200 mg hver 3. uge).
	CAPOX	Oxaliplatin: 130 mg/m2 i.v. hver 3. uge. Capecitabin: 1.000 mg/m2 /dag 1-14 oralt hver 3. uge.	CAPOX er det primære valg i dansk klinisk praksis.
	FP	Cisplatin 80 mg/m2 cisplatin i.v. på dag 1 af hver 3-ugers cyklus. 5-fluorouacil: 800 mg/m2 5-FU i.v. på dag 1-5 af hver 3-ugers cyklus.	Vurderes at være ligeværdigt med CAPOX effekt og sikkerhedsmæssigt

Medicinrådets vurdering af komparator
Doseringen af CAPOX, FOLFOX og FP svarer til dansk klinisk praksis. I Danmark vælges CAPOX i udgangspunktet hvilket ikke forventes at have betydning for overførbarheden af studiedata, da de to behandlinger betragtes som klinisk ligeværdige [19]. I dansk klinisk praksis ophører behandling med oxaliplatin normalt efter maksimalt 9 behandlingsserier pga. af toksicitet eller progression.

Af ressourcemæssige hensyn doseres nivolumab og pembrolizumab i dansk klinisk praksis som udgangspunkt vægtbaseret med en maksimal dosering svarende til den faste dosis der er anvendt i CheckMate 649 og KEYNOTE 859. Vægtbaseret dosering er velundersøgt for både nivolumab og pembrolizumab [20–23], og det antages derfor at være uden betydning for overførbarheden af effekt og sikkerhedsdata.

Doserings- og administrationsfrekvensen tilpasset kemoterapiregimet CAPOX er derudover i overensstemmelse med dansk klinisk praksis.

2.2.4 Effektmål

Ansøger har indsendt data på effektmålene OS og PFS for alle fire studier. Virksomheden tager for zolbetuximab + kemoterapi vs. kemoterapi alene hovedsageligt udgangspunkt i den integrerede analyse af GLOW og SPOTLIGHT, hvor rådata fra ITT populationerne er poolet [18].

Til evaluering af helbredsrelateret livskvalitet HRQoL og beregning af nytteværdier i den sundhedsøkonomiske CUA for patienter med PD-L1 CPS < 5 tager virksomheden udgangspunkt i EQ-5D-5L fra den integrerede analyse.

Til HRQoL for patienter med PD-L1 CPS ≥ 5 har virksomheden taget udgangspunkt i EQ-5D VAS som er indsamlet fra SPOTLIGHT, GLOW og CheckMate 649. Fra SPOTLIGHT og GLOW er data upubliceret og opgjort separat for hvert studie for den del af ITT-populationerne som har afgivet besvarelse ved baseline og minimum ét senere opfølgningstidspunkt. For CheckMate 649 er EQ-5D-VAS opgjort fra patienter med PD-L1 CPS ≥ 5, der er målt ved baseline og ved mindst et senere opfølgningstidspunkt med en opfølgningstid på minimum 24 måneder [12]. For KEYNOTE 859 er data endnu ikke publiceret, og ansøger tager derfor udgangspunkt i Medicinrådets tidligere vurdering af

EQ-5D VAS fra KEYNOTE 859 som konkluderede at der ikke er indikation for at nivolumab og pembrolizumab påvirker HRQoL forskelligt [24].

Medicinrådets vurdering af effektmål
Medicinrådet vurderer, at effektmålene er relevante i relation til livsforlængende onkologisk behandling, og inkluderer de mål, der indgår i ansøgningens gennemgang af effekt og sikkerhed.

2.3 Sammenligning af effekt

Nuværende standardbehandling er som nævnt i afsnit 1.4 afhængig af PD-L1 ekspression. Gennemgangen af effekt og sikkerhed såvel som den sundhedsøkonomiske analyse er derfor delt i to dele for patienter med hhv. PD-L1 CPS < 5 hvor nuværende standardbehandling er kemoterapi alene og PD-L1 CPS ≥ 5 hvor standardbehandlingen er enten nivolumab- eller pembrolizumab i kombination med kemoterapi.

2.3.1 For patienter med PD-L1 CPS < 5: Zolbetuximab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene

2.3.1.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode
Til vurdering af effekt og sikkerhed af zolbetuximab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene for patienter med PD-L1 CPS < 5 tager ansøger udgangspunkt i den integreret analyse. Denne analyse baserer sig på den direkte sammenligning mellem zolbetuximab + kemoterapi vs. placebo + kemoterapi fra ITT-populationerne fra SPOTLIGHT og GLOW. Ansøger har dertil tilføjet en følsomhedsanalyse (indsat i bilag 9.2) som viser at effekten af zolbetuximab + kemoterapi vs. kemoterapi er uafhængig på OS og PFS er uafhængig af PD-L1 ekspression.

Medicinrådets vurdering af analysemetode
Medicinrådet anvender ansøgers analyse baseret på den integrerede analyse. Det er ikke muligt at selektere for PD-L1 ekspression i SPOTLIGHT og GLOW i det materiale ansøger har indsendt, men det forventes ikke at være betydende for vurderingen, idet der ikke er indikation for at PD-L1 ekspression påvirker effekten af zolbetuximab eller kemoterapi.

2.3.1.2 Oversigt over effektestimater

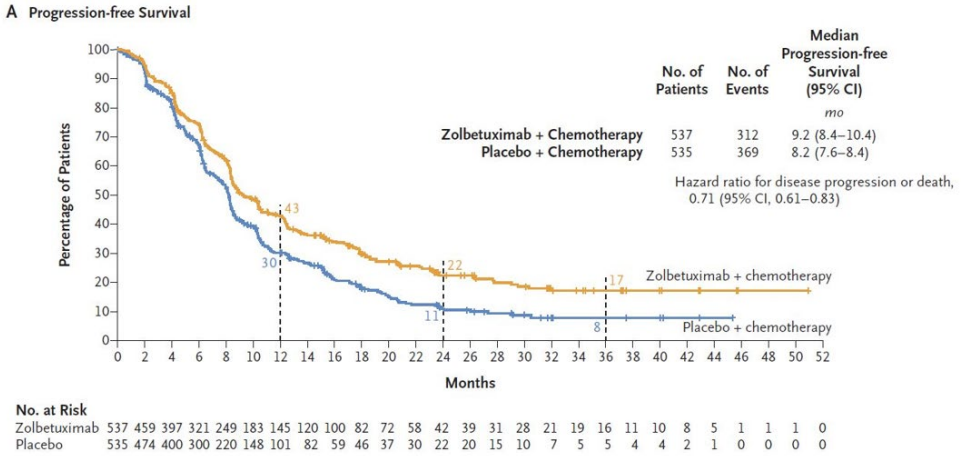
I Tabel 6 fremgår en oversigt over de primære effekt- og sikkerhedsestimater for zolbetuximab + kemoterapi vs. placebo + kemoterapi baseret på den integrerede analyse.

Tabel 6. Oversigt over effekt og sikkerhed for zolbetuximab + kemoterapi vs. lacebo + kemoterapi baseret på den integrerede analyse fra SPOTLIGHT og GLOW

	Zolbetuximab + kemoterapi	Placebo + kemoterapi (n=535)
OS	n=537	n=535
Hændelser, n (%)	377 (70,2)	424 (79,3)
Median, måneder (95 % CI)	16,39 (14,98; 17,87)	13,70 (12,32; 15,28)
HR (95% CI)	0,77 (0,67; 0,89), p=0,0002	
PFS	n=537	n=535
Hændelser, n (%)	312 (58,1)	369 (69,0)
Median, måneder (95 % CI)	9,17 (8,44; 10,41)	8,18 (7,59; 8,38)
HR (95 % CI)	0,71 (0,61; 0,83), p<0,0001	
Sikkerhed	n=533	n=527
Andel med grad ≥ 3 hændelser, n (%)	430 (80,7)	394 (74,8)
Andel med alvorlige hændelser, n (%)	256 (48,0)	255 (48,4)

2.3.1.3 Progressionsfri overlevelse (PFS)

PFS er det primære effektmål i både GLOW og SPOTLIGHT. I den integrerede analyse ses en statistisk signifikant forbedring i PFS på 1,01 måned for patienter behandlet med zolbetuximab i kombination med kemoterapi sammenlignet med placebo + kemoterapi (se Figur 1). For GLOW [6] og SPOTLIGHT [7] enkeltvis sås tilsvarende effekt på PFS ved tillæg af zolbetuximab til kemoterapi. Den mediane opfølgningstid var på analysetidspunktet for den integrerede analyse 18,2 måneder (95 % CI 15,4; 20,9) i zolbetuximab-armen og 17,9 måneder (95 % CI 14,8; 23,7) i placebo-armen. Patientantallet med hændelser (progression eller død) var da 312 (58,1 %) i zolbetuximab-armen og 369 (69,0 %) i placebo-armen. Median PFS for zolbetuximab-armen var 9,17 måneder (95 % CI: 8,44; 10,41) og 8,18 måneder (95 % CI: 7,59; 8,38) for placebo-armen. HR for PFS var 0,71 (95 % CI: 0,61; 0,83) [18]. Kaplan-Meier data fremgår af Figur 3. Separate resultater og Kaplan-Meier data fra hhv. GLOW og SPOTLIGHT fremgår af bilag 9.4. Der blev foretaget en række præspecificerede subgruppeanalyser for PFS som det fremgår af bilag 9.6.



Figur 1 Kaplan-Meier kurver for progressionsfri overlevelse fra den integrerede analyse med data fra GLOW og SPOTLIGHT [18].

Medicinrådets vurdering af PFS

Det bemærkes at PFS i den integrerede analyse er længere end i andre nyere studier med tilsvarende patientpopulationer (herunder KEYNOTE 859 [13], KEYNOTE 590 [[25]], rationale 305 [26] og CheckMate 649 [11]). Komparator har en median PFS på 8,2 måneder (95 % CI: 7,6-8,4) i den integrerede analyse mens en tilsvarende komparator i de øvrige nyere studier havde en median PFS mellem 5,6-6,1 måneder. Der er ikke en entydig biologisk forklaring herfor. Dog kan det have haft indflydelse at en højere andel af patienterne her er fra Japan/Korea som kan have andre retningslinjer for screening og diagnostik.

Data fra den integrerede analyse viser, at behandling med zolbetuximab i kombination med kemoterapi udsætter tiden til sygdomsprogression/død med mediant 1,01 måneder sammenlignet med kemoterapi alene. Resultaterne fra de forskellige subgruppeanalyser (se forestplot i bilag 9.6) er overordnet til fordel for behandling med zolbetuximab + kemoterapi sammenlignet med placebo + kemoterapi. Dog som nævnt under population (se afsnit 2.2.1) fremgår det at en tumorlokation i mavemunden kan have negativ betydning for effekten (HR på 1,12 (95 % CI: 0,80; 1,57)). Som det er fremgår af EPAR er det usikkert hvorvidt det har betydning for overførbarheden af resultaterne til en population som den danske, hvor en større andel af patienternes primære tumorlokation er i mavemunden [1]. Herunder fremhæves det, at studiet ikke er dimensioneret til at lave endelige konklusioner baseret på subgruppeanalyser. Desuden er der forskelle i toksicitet og behandlingslængde hvilket ser ud til at have haft indflydelse på resultaterne. Det fremhæves derudover at tumorlokation ved mavemunden i både SPOTLIGHT og GLOW er en relativt lille subpopulation og resultaterne har brede konfidensintervaller.

Der er en del censoreringer undervejs i studiet, heraf er der flest i zolbetuximab-armen hvor der sammenlignet med placebo-armen er flere patienter som stoppede behandling pga. uønskede hændelser (77 vs. 29), patient ønske (67 vs. 43) eller andet (47 vs. 35), se studiediagram i bilag 9.1.

Ekstrapolering af PFS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse
For at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende zolbetuximab i kombination med kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene er det nødvendigt at ekstrapolere de observerede PFS-data, da opfølgningen i studiet er kortere end den anvendte tidshorisont. Ekstrapolering af PFS er baseret på data fra ITT-populationen i den integrerede analyse [18].

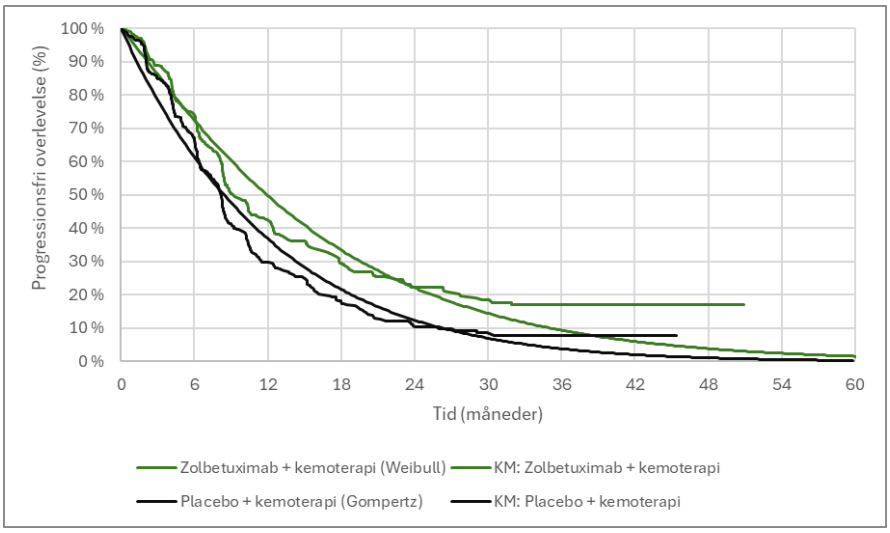
Ansøger har estimeret separat fittede modeller for hver arm, da forudsætningerne for en samlet model ikke vurderes opfyldt. For at ekstrapolere det observerede PFS-data for zolbetuximab + kemoterapi og placebo + kemoterapi har ansøger testet syv standard parametriske fordelinger, se bilag 9.10.2. På baggrund af statistisk fit og visuel inspektion af de ekstrapolerede kurver samt udglattede hazard-funktioner, vælger ansøger at anvende en log-logistisk fordeling for begge arme.

Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for PFS
Medicinrådet vurderer, at de ekstrapolerede PFS-kurver med log-logistisk fordeling [27] fremstår mindre plausibel, særligt ved år 5, hvor ansøgers model estimerer 5,5 % progressionsfrie patienter i zolbetuximab-armen og 2,6 % i placebo-armen. Disse estimater antages at være overvurderede.

På baggrund af klinisk plausibilitet vælger Medicinrådet derfor at anvende Weibull-fordelingen for zolbetuximab + kemoterapi (estimeret PFS i år 5 ≈ 1,5 %, median stiger fra 10 til 12 måneder) og Gompertz-fordelingen for placebo + kemoterapi (estimeret PFS i år 5 ≈ 0,3 %, median uændret omkring 8 måneder). Valget af Weibull og Gompertz repræsenterer en mere konservative tilgang og afspejler Medicinrådets forventning om, at der ikke vil være progressionsfrie patienter efter 10-15 år (se nedenstående Figur 2 og Tabel 7).

Medicinrådet bemærker, at den valgte kurve ikke giver det bedste fit til de observerede data (Figur 2), men er valgt ud fra klinisk plausibilitet i dansk kontekst, da det vurderes, at ansøgers model overvurderer andelen af progressionsfrie patienter på sigt. På trods af valget af en mere konservative fordeling vurderer Medicinrådet, at PFS fortsat kan være overvurderet i modellen.

Der er usikkerhed forbundet med valg af parametrisk fordeling, men da denne usikkerhed vurderes at have mindre betydning for resultatet, er der ikke gennemført følsomhedsanalyser.



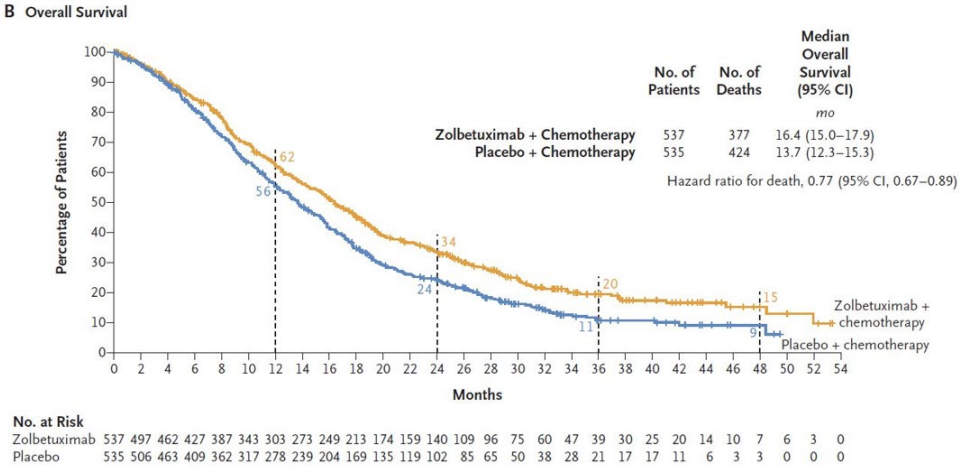
Figur 2. De observerede og ekstrapolerede kurver for PFS for behandling med zolebetuximab + kemoterapi og placebo + kemoterapi, integrerede analyse med data fra GLOW- og SPOTLIGHT-studiet [16]

Tabel 7. Estimerede PFS-rater ved udvalgte tidspunkter

	Median, mdr.	6 mdr.	1 år	2 år	3 år	4 år	5 år
Zolbetuximab + kemoterapi (Weibull)	11,9	72,5 %	49,9 %	22,2 %	9,4 %	3,8 %	1,5 %
Placebo + kemoterapi (Gompertz)	8,4	61,4 %	36,9 %	12,5 %	3,8 %	1,0 %	0,3 %

2.3.1.4 Samlet overlevelse (OS)

Den integrerede analyse (såvel som i GLOW og SPOTLIGHT enkeltvist) viser en statistisk signifikant forbedring i OS for patienter behandlet med zolbetuximab + kemoterapi sammenlignet med placebo + kemoterapi. Den mediane opfølgningstid var på analysetidspunktet for den integrerede analyse 32,7 måneder (95 % CI 29,5; 34,3) i zolbetuximab-armen og 31,8 måneder (95 % CI 29,7; 34,3) i placebo-armen. På det tidspunkt var der indtruffet 377 (70,2 %) hændelser i zolbetuximab-armen og 424 (79,3 %) i placebo-armen. Median OS for zolbetuximab-armen var 16,4 måneder (95 % CI: 14,98; 17,87) og 13,7 måneder (95 % CI: 12,32; 15,28) for placebo-armen. HR for OS var 0,77 (95 % CI: 0,67; 0,89) [18]. Kaplan-Meier data fremgår af Figur 3. Separate resultater og Kaplan-Meier data fra hhv. GLOW og SPOTLIGHT fremgår af bilag 9.5. Der blev ligesom for PFS foretaget en række præspecificerede subgruppeanalyser for PFS som det fremgår af bilag 9.6.



Figur 3. Kaplan-Meier kurver for samlet overlevelse fra den integrerede analyse med data fra GLOW og SPOTLIGHT [18]

Efterfølgende behandling kan være af betydning for den samlede overlevelse. I alt fik 52,9 % i zolbetuximab-armen og 59,3 % i kemoterapi-armen efterfølgende behandling. Kemoterapi er den mest hyppige efterfølgende behandling i begge behandlingsarme, som i begge studier udgjorde ca. 50 %, mens andre behandlingstyper inkluderer VEGF/VEGFR hæmmere (hvilket udgjorde ca. 10 %) og immunterapi (som ligeledes udgjorde ca. 10 %). Se Bilag 9.8 for yderligere specifikationer.

Medicinrådets vurdering af OS

Ligesom for PFS ser OS overordnet ud til at være længere for kemoterapiarmen i den integrerede analyse sammenlignet med andre studier og erfaringen fra dansk klinisk praksis. Som nævnt under PFS (afsnit 2.3.2.3) kan det skyldes at en stor andel af patienterne er fra Japan/Korea hvor retningslinjerne muligvis er anderledes for diagnose og screening samt efterfølgende behandling. For dansk klinisk praksis adskiller efterfølgende behandling sig ved at man ikke giver ramicirumab (VEGF hæmmer) eller immunterapi, i senere behandlingslinjer. I den integrerede analyse har over 20 % af patienterne enten fået immunterapi eller en VEGF hæmmer i efterfølgende behandlingslinje.

Data fra den integrerede analyse viser, at behandling med zolbetuximab i kombination med kemoterapi forøger den samlede overlevelse med mediant 2,67 måneder sammenlignet med placebo + kemoterapi. Andelen af patienter der modtog efterfølgende behandling samt typen af efterfølgende behandling vurderes at være sammenlignelig for de to behandlingsarme og således uden væsentlig betydning for forskellen mellem de to behandlingsarme

Resultaterne fra de forskellige subgruppeanalyser (se forest plot i bilag 9.6) er overordnet til fordel for behandling med zolbetuximab + kemoterapi sammenlignet med placebo + kemoterapi. En undtagelse er som nævnt under population (se afsnit 2.2.1) for patienter med primær tumorlokation i mavemunden, som giver en HR på 1,02 (95 % CI: 0,76; 1,39). Som nævnt under PFS (se afsnit 2.3.2.3) er der ingen biologisk plausibel forklaring på denne forskel samtidig med, at estimatet er usikkert grundet en lille

subgruppe og brede konfidensintervaller, hvorfor det ikke kan antages, at det har betydning for overførbarheden af resultaterne til dansk kliniske praksis.

Ekstrapolering af OS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse
Som for PFS er det nødvendigt at ekstrapolere data for patienternes samlede overlevelse i sammenligningen mellem zolbetuximab + kemoterapi vs. kemoterapi alene. Ekstrapolering af OS er baseret på data fra ITT-populationen i den integrerede analyse [18].

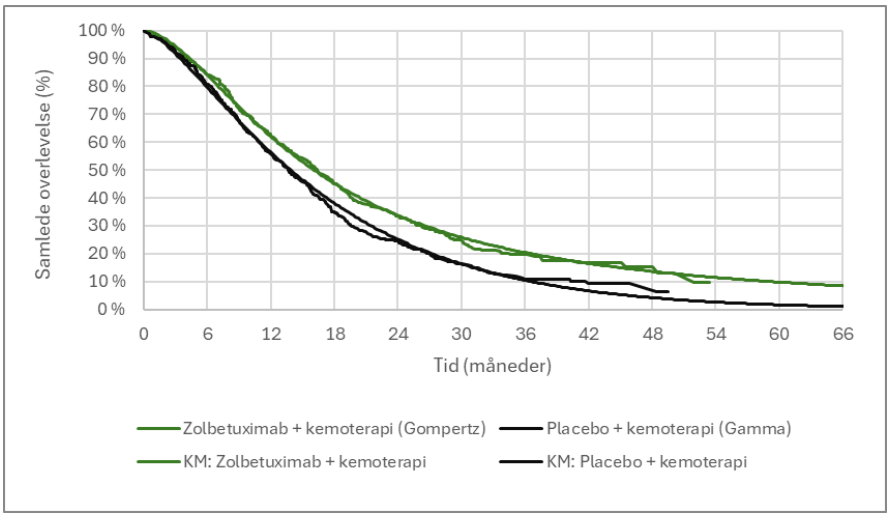
Ansøger har estimeret separate modeller for hver arm, da forudsætningerne for en samlet model ikke vurderes opfyldt. For at ekstrapolere det observerede OS-data for zolbetuximab + kemoterapi og placebo + kemoterapi har ansøger testet syv standard parametriske fordelinger, se bilag 9.10.1. På baggrund af statistisk fit og visuel inspektion af de ekstrapolerede kurver samt udglattede hazard-funktioner, vælger ansøger at anvende en log-logistisk fordeling til at ekstrapolere OS-data for zolebetuximab + kemoterapi og en gamma-fordeling til at esktrapolere OS-data for placebo + kemoterapi.

Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for OS
Generelt ligger de forskellige ekstrapolerede OS-kurver tæt på de observerede data. For zolbetuximab-armen vurderes den log-logistiske fordeling at være i overenstemmelse med Medicinrådets tidligere vurdering af komparatoren nivolumab + kemoterapi til samme indikation [27]. Derfor anvendes ansøgers log-logistiske-fordeling som ét muligt scenarie. Medicinrådet vurderer dog, at den log-logistiske-fordeling overvurderer langtidsoverlevelsen, idet den samlede overlevelse er ca. 10 % ved år 5, hvilket anses som klinisk urealistisk. På baggrund af klinisk plausibilitet vælger Medicinrådet derfor at tilføje et scenarie med anvendelse af Gompertz-fordelingen, som giver en mere konservativ ekstrapolation med ca. 4 % samlet overlevelse ved år 5 og færre langtidsoverlevere. Begge fordelinger vurderes som plausible, men repræsenterer forskellige antagelser om langtidsoverlevelse (se nedenstående Figur 4, Figur 5, Tabel 8 og Tabel 9).

Der er generel usikkerhed forbundet med valg af parametrisk fordeling, men da de to valgte scenarier for zolbetuximab-armen repræsenterer ekstremerne blandt de valgte fordelinger, vurderes denne usikkerhed dog at have begrænset betydning for resultaterne. Der er derfor ikke gennemført følsomhedsanalyser.

For kemoterapi-armen forventer Medicinrådet, at få patienter er i live efter 5-10 år og udelukker derfor modellerne baseret på eksponentialfordelingen, log-normalfordelingen og den log-logistiske fordeling. Medicinrådet fastholder ansøgers valg af gamma-fordelingen, men udfører følsomhedsanalyser med generaliseret gamma og Gompertz, da disse fordelinger ligger tæt på hinanden og repræsenterer realistiske alternativer, se afsnit 4.5.2.

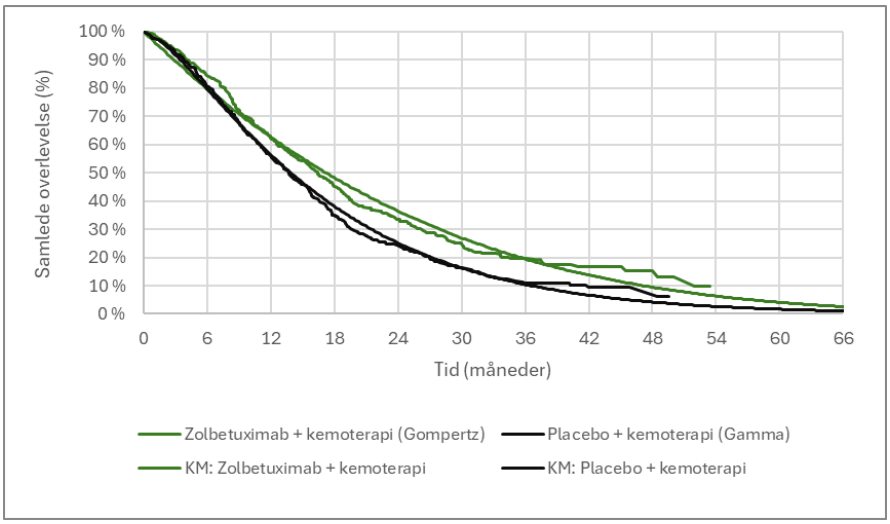
For at sikre, at patienterne ikke kan have lavere dødelighed end baggrundsbefolkningen, justerer ansøger de estimerede OS-kurver for zolbetuximab + kemoterapi og kemoterapi alene for dødeligheden i baggrundsbefolkningen.



Figur 4. De observerede og ekstrapolerede kurver for OS for behandling med zolbetuximab + kemoterapi og placebo + kemoterapi i scenarie 1, integrerede analyse med data fra GLOW- og SPOTLIGHT-studiet [16]

Tabel 8. Estimerede OS-rater ved udvalgte tidspunkter for scenarie 1

	Median, mdr.	6 mdr.	1 år	2 år	3 år	4 år	5 år
Zolbetuximab + kemoterapi	16,1	84,15 %	62,22 %	33,82 %	20,49 %	13,59 %	9,75 %
Placebo + kemoterapi	13,9	79,75 %	56,48 %	25,25 %	10,52 %	4,16 %	1,63 %



Figur 5. De observerede og ekstrapolerede kurver for OS for behandling med zolbetuximab + kemoterapi og placebo + kemoterapi i scenarie 2, integrerede analyse med data fra GLOW- og SPOTLIGHT-studiet [16]

Tabel 9. Estimerede OS-rater ved udvalgte tidspunkter for scenarie 2

	Median, mdr.	6 mdr.	1 år	2 år	3 år	4 år	5 år
Zolbetuximab + kemoterapi	17,2	79,85 %	62,69 %	36,55 %	19,59 %	9,39 %	4,07 %
Placebo + kemoterapi	13,9	79,75 %	56,48 %	25,25 %	10,52 %	4,16 %	1,63 %

2.3.2 For patienter med PD-L1 CPS ≥ 5: Zolbetuximab + kemoterapi sammenlignet med nivolumab eller pembrolizumab kombineret med kemoterapi

2.3.2.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

For patienter med PD-L1 CPS ≥ 5 har ansøger benyttet sig af indirekte analyse ved bucher metoden og sammenholdt zolbetuximab + kemoterapi med hhv. pembrolizumab + kemoterapi og nivolumab + kemoterapi i separate analyser. Analyserne er foretaget under følgende væsentlige antagelser:

- Patientpopulationerne er sammenlignelige på tværs af den integrerede analyse, KEYNOTE 859 og CheckMate 649
- Effekten af kemoterapi er sammenlignelig blandt de inkluderede studier
- Effekten af kemoterapi er uafhængig af både PD-L1 og CDLN18.2 ekspression
- Effekten af PD-L1 hæmmerne er uafhængig af CDLN18.2 ekspression
- Effekten af zolbetuximab er uafhængig af PD-L1 ekspression

Til at underbygge at effekten af zolbetuximab og kemoterapi er uafhængig af PD-L1 ekspression har ansøger lavet en følsomhedsanalyse, som viser at OS og PFS for ITT, for PD-L1 CPS < 5 og PD-L1 ≥ 5 er sammenlignelig for både zolbetuximab + kemoterapi og placebo + kemoterapi, se bilag 9.2.

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Medicinrådet anvender ansøgers analyser som tager udgangspunkt i de poolede data fra ITT-populationerne fra SPOTLIGHT og GLOW.

2.3.2.2 Oversigt over effektestimater

I Tabel 10 fremgår inkluderede effektestimater for zolbetuximab + kemoterapi vs. pembrolizumab + kemoterapi vs. nivolumab + kemoterapi baseret på ansøgers Buchers analyse.

Tabel 10. Oversigt over de relative effektestimater for zolbetuximab, nivolumab og pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene

Effektmål	Zolbetuximab + kemoterapi vs. pembrolizumab + kemoterapi	Zolbetuximab + kemoterapi vs. nivolumab + kemoterapi
OS, HR (95 % CI)	[redacted]	[redacted]
PFS, HR (95 % CI)	[redacted]	[redacted]

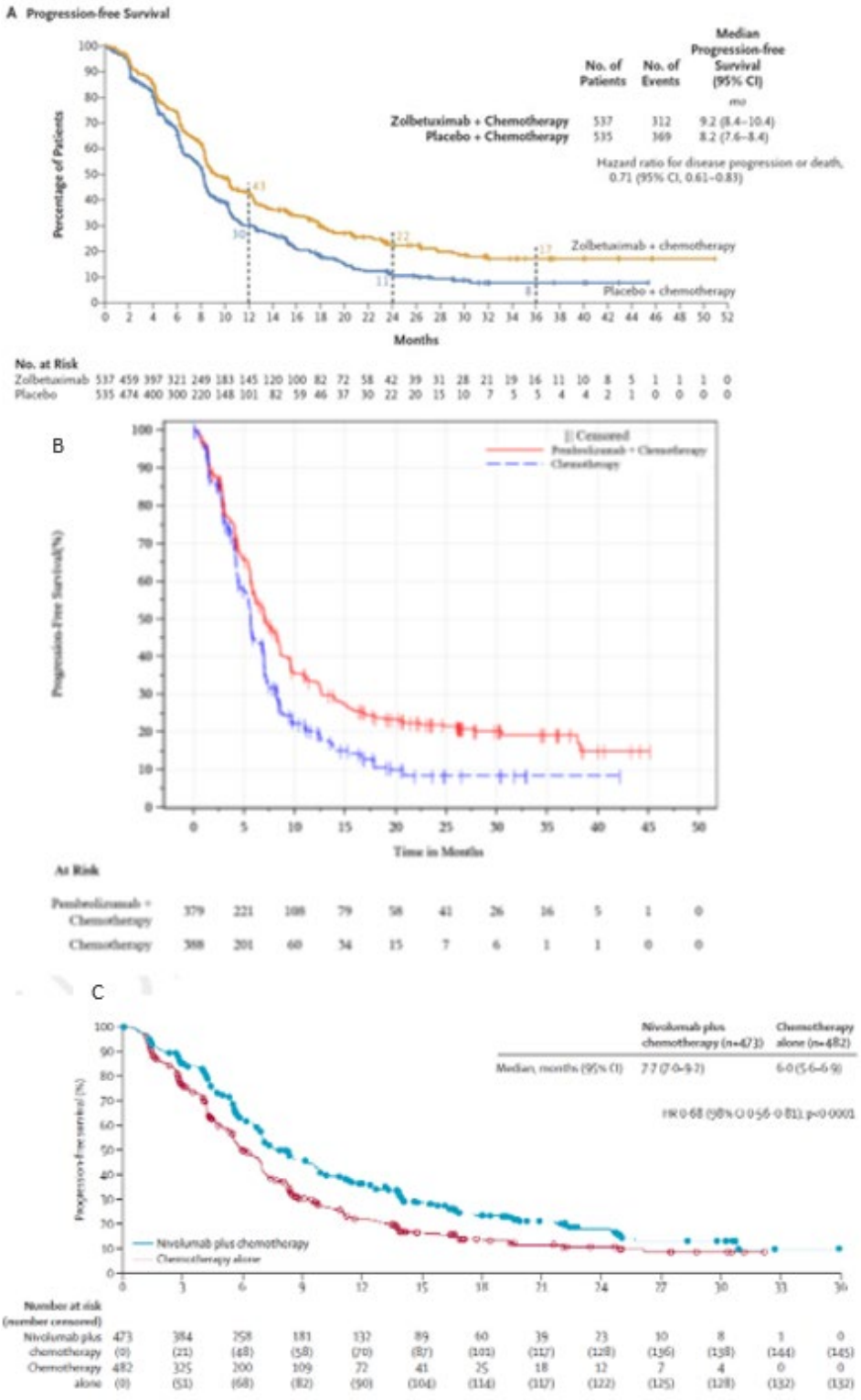
2.3.2.3 Progressionsfri overlevelse (PFS)

Tabel 11 viser PFS data for den integrerede analyse samt for patienter der har PD-L1 CPS ≥ 5 fra hhv. KEYNOTE-859 og CheckMate-649. Den relative effekt mellem zolbetuximab + kemoterapi vs. pembrolizumab + kemoterapi giver ved Buchers analyse en HR på [redacted]). En Buchers analyse mellem zolbetuximab + kemoterapi vs. nivolumab + kemoterapi giver en HR på [redacted]. De tilhørende PFS Kaplan-Meier-kurver fremgår af Figur 6.

Tabel 11. PFS-data fra den integrerede analyse fra SPOTLIGHT og GLOW, KEYNOTE 859 og CheckMate 649

Studie	Intervention	Hændelser, n (%)	Median PFS, måneder (95 % CI)	Numerisk forskel mellem intervention og komparator, måneder	HR (95 % CI)
GLOW + SPOTLIGHT integreret analyse	Zolbetuximab + kemoterapi	312 (58,1 %)	9,2 (8,4; 10,4)	1,0	0,71 (0,61; 0,83)
	Placebo + kemoterapi	369 (69,0 %)	8,2 (7,6; 8,4)		
KEYNOTE 859	Pembrolizumab + kemoterapi	263 (69,4)	7,1 (6,1; 8,3)	1,5	0,69 (0,58;0,81)
	Placebo + kemoterapi	300 (77,3)	5,6 (5,4; 5,9)		
CheckMate 649	Nivolumab + kemoterapi	328 (69,3)	8,3 (7,0; 9,3)	2,2	0,70 (0,60;0,81)
	Kemoterapi	350 (72,6)	6,1 (5,6; 6,9)		

A



Figur 6. Kaplan-Meier-kurver for PFS fra (A) patienter behandlet med zolbetuximab + kemoterapi vs. placebo + kemoterapi uanset PD-L1 status (kombinerede data fra SPOTLIGHT og GLOW). (B) patienter med PD-L1 CPS ≥ 5 i behandling med pembrolizumab + kemoterapi vs. placebo + kemoterapi (KEYNOTE-859). (C) Patienter med PD-L1 CPS ≥ 5 i behandling med nivolumab + kemoterapi vs. placebo + kemoterapi (CheckMate 649).

Medicinrådets vurdering af PFS

Ifølge de præsenterede resultater fra Buchers analyser er der ikke statistisk signifikant effektforskel på PFS ved behandling med zolbetuximab + kemoterapi vs. pembrolizumab + kemoterapi eller nivolumab + kemoterapi for patienter med CPS ≥ 5. I begge sammenligninger er HR på 1,00-1,03 (og med tilhørende konfidensintervaller som ligeledes overlapper 1). De absolutte tal for den mediane PFS-gevinst sammenlignet med kemoterapi alene er dog en anelse mindre for zolbetuximab + kemoterapi (1,1 måneder) sammenlignet med PD-L1 hæmmerne nivolumab (2,2 måneder) eller pembrolizumab (1,5 måneder) begge i kombination med kemoterapi.

Det bemærkes at den mediane PFS er numerisk længere for intervention såvel som komparator i den integrerede analyse (komparator: 8,2 måneder) sammenlignet med CheckMate 649 (5,6 måneder) og KEYNOTE 859 (6,1 måneder). Dette indikerer, at der potentielt er forskelle mellem patientpopulationerne som der ikke bliver justeret for og som tilføjer usikkerhed til analysen. Dertil er der forbehold for at resultaterne fra subpopulationen CPS ≥ 5 i KEYNOTE 859 er baseret på en eksplorativ post hoc analyse, som ikke var prædefineret i studiedesignet.

Medicinrådet vurderer dog samlet, at zolbetuximab, nivolumab og pembrolizumab i kombination med kemoterapi kan anses som sammenlignelige behandlinger for patienter med PD-L1 CPS ≥ 5 med hensyn til PFS. Dog med forbehold for, at det ud fra forelæggende data ikke er muligt at vurdere zolbetuximabs effekt på sigt, da opfølgningstiden for GLOW og SPOTLIGHT er begrænset og der således er få patienter i den distale del af Kaplan-Meier kurven, mens effekten af immunterapi er mere veldokumenteret [28].

2.3.2.4 Samlet overlevelse (OS)

Tabel 12 viser OS data for den integrerede analyse samt for patienter der har PD-L1 CPS ≥ 5 fra hhv. KEYNOTE-859 og CheckMate-649. Den relative effekt mellem zolbetuximab + kemoterapi vs. pembrolizumab + kemoterapi giver ved Buchers analyse en HR på [redacted]). En Buchers analyse mellem zolbetuximab + kemoterapi vs. nivolumab + kemoterapi giver en HR på [redacted].

Tabel 12 OS data fra den integrerede analyse fra SPOTLIGHT og GLOW, KEYNOTE 859 og CheckMate 649

Studie	Intervention	Hændelser, n (%)	Median OS, måneder (95 % CI)	Forskel median måneder	HR (95 % CI)
GLOW + SPOTLIGHT integreret analyse	Zolbetuximab + kemoterapi	377 (70,2 %)	16,39 (14,98; 17,87)	2,7	**0,77 (0,67; 0,89)**
	Placebo + kemoterapi	424 (79,3 %)	13,70 (12,32; 15,28)		

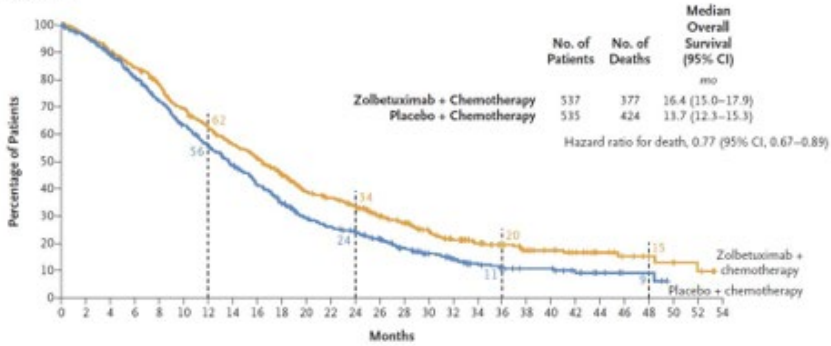
Studie	Intervention	Hændelser, n (%)	Median OS, måneder (95 % CI)	Forskel median måneder	HR (95 % CI)
KEYNOTE 859	Pembrolizumab + kemoterapi	269 (71,0)	14,0 (12,1; 15,4)	2,5	**0,70 (0,60; 0,82)**
	Placebo + kemoterapi	325 (83,8)	11,5 (10,3; 12,5)		
CheckMate 649	Nivolumab + kemoterapi	309 (65,3)	14,4 (13,1; 16,2)	3,3	**0,70 (0,61; 0,81)**
	Kemoterapi	362 (75,1)	11,1 (10,0; 12,1)		

*Observeret data. Data fra KEYNOTE-859 stammer fra en post hoc eksplorativ analyse efter median opfølgningstid på 13,0 mdr. (0,2-45,9) i pembrolizumab + kemoterapi-armen. Data fra CM-649 stammer fra analysen efter minimum 3-års opfølgningstid.

[Fang læserens opmærksomhed med et citat fra dokumentet, eller brug denne plads til at fremhæve nogle nøglepunkter. Du kan trække dette tekstfelt til andre steder på siden.]

A

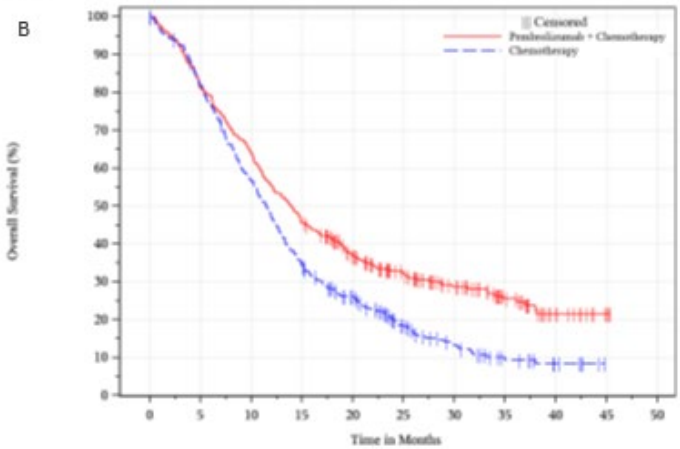
B Overall Survival



No. at Risk

Zolbetuximab	537	497	462	427	387	343	303	273	249	213	174	159	140	109	96	75	60	47	39	30	25	20	14	10	7	6	3	0
Placebo	535	506	463	409	362	317	278	239	204	169	135	119	102	85	65	50	38	28	21	17	17	11	6	3	3	0	0	0

B

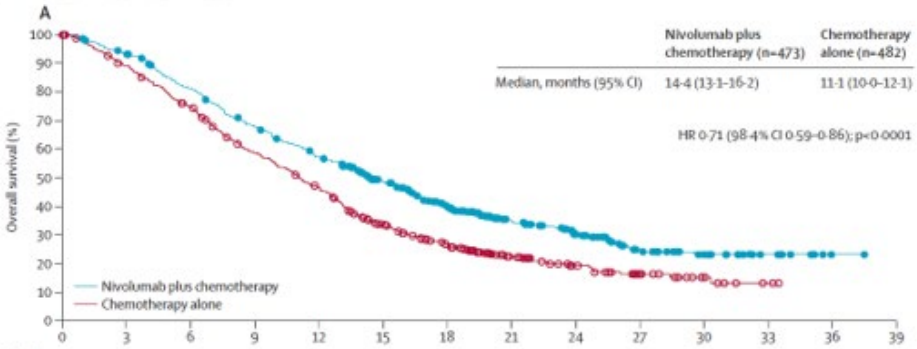


At Risk

Pembrolizumab + Chemotherapy	379	308	242	173	122	86	59	34	13	3	0
Chemotherapy	388	315	216	132	88	47	27	13	6	0	0

C

A



Number at risk (number censored)

Nivolumab plus chemotherapy	473 (0)	438 (3)	377 (9)	313 (11)	261 (14)	198 (39)	149 (55)	96 (91)	65 (110)	33 (133)	22 (142)	9 (155)	1 (163)	0 (164)
Chemotherapy alone	482 (0)	421 (10)	350 (13)	271 (19)	211 (21)	138 (37)	98 (50)	56 (78)	34 (93)	19 (103)	8 (113)	2 (118)	0 (120)	0 (120)

Figur 7. Kaplan-Meier-kurver for OS fra (A) patienter behandlet med zolbetuximab + kemoterapi vs. placebo + kemoterapi uanset PD-L1 status (kombinerede data fra SPOTLIGHT og GLOW). (B) patienter med PD-L1 CPS ≥ 5 i behandling med pembrolizumab + kemoterapi vs. placebo + kemoterapi (KEYNOTE-859). (C) Patienter med PD-L1 CPS ≥ 5 i behandling med nivolumab + kemoterapi vs. placebo + kemoterapi (CheckMate 649).

Medicinrådets vurdering af OS

Resultaterne fra de præsenterede Buchers analyser viser, at der ikke er statistisk signifikant effektforskel på OS ved behandling med zolbetuximab + kemoterapi vs. pembrolizumab + kemoterapi eller nivolumab + kemoterapi for patienter med CPS ≥ 5. I begge sammenligner overlapper konfidensintervallet 1.

Den mediane OS er ligesom for PFS (se afsnit 2.3.2.4) numerisk længere for både intervention og komparator i den integrerede analyse (komparator: 13,7 måneder) sammenlignet med CheckMate 649 (komparator: 11,5 måneder) og KEYNOTE 859 (komparator: 11,1 måneder). Forskellene kan som nævnt potentielt skyldes forskelle mellem patientpopulationerne. Det er ikke muligt at justere for og det tilføjer usikkerhed til analysen. Dertil er der forbehold for at resultaterne fra subpopulationen CPS ≥ 5 i KEYNOTE 859 er baseret på en eksplorativ post hoc analyse, som ikke var prædefineret i studiedesignet.

Medicinrådet vurderer samlet, at zolbetuximab, nivolumab og pembrolizumab i kombination med kemoterapi er sammenlignelige for patienter med PD-L1 CPS ≥ 5 med hensyn til OS. Dog med forbehold for, at det på baggrund af de foreliggende data ikke er muligt at vurdere zolbetuximabs langsigtede effekt, da opfølgningstiden i GLOW- og SPOTLIGHT-studierne er begrænset, hvilket medfører få patienter i den distale del af Kaplan-Meier-kurven.

2.4 Sammenligning af sikkerhed

Sikkerhedsdata for zolbetuximab + kemoterapi er baseret på den integrerede analyse og er med udgangspunkt i EPAR med data-cut 9. september 2022 for SPOTLIGHT og 7. oktober 2022 for GLOW. Sikkerhedspopulationen inkluderer alle patienter som fik mindst en dosis zolbetuximab eller placebo [1]. For komparatorerne nivolumab + kemoterapi og pembrolizumab + kemoterapi er der på samme vis taget udgangspunkt i sikkerhedsdata opgjort i EPAR. Sikkerhedspopulationerne fra CheckMate 649 (data-cut 27. maj 2020, med median opfølgningstid på 12,1 måneder) og KEYNOTE 859 (3. oktober 2022, med 13,0 måneders median opfølgningstid). Sikkerhedspopulationerne i CheckMate 649 og KEYNOTE 859 inkluderer ligeledes alle patienter som modtog mindst en dosis studiemedicin (uanset PD-L1 ekspression). Tabel 13 giver en samlet oversigt over sværhedsgraden af de registrerede uønskede hændelser og hvorvidt det havde betydning for dosering eller behandlingsophør fra den integrerede analyse, CheckMate 649 og KEYNOTE 859.

Tabel 13. Oversigt over uønskede hændelser for den integrerede analyse fra SPOTLIGHT og GLOW [1], KEYNOTE 859 [29] og CheckMate 649 [30]

	Integrerede analyser fra SPOTLIGHT og GLOW		KEYNOTE 859		CheckMate 649	
	Zolbetuximab+ kemoterapi (n= 533)	Placebo + kemoterapi (n= 527)	Pembrolizumab + kemoterapi (n=785)	Placebo + kemoterapi (n=787)	Nivolumab + kemoterapi (n=782)	Placebo + kemoterapi (n=767)
Patienter med uønskede hændelser uanset årsag (AE), n (%)	529 (99,2)	521 (98,9)	776 (98,9)	771 (98,0)	776 (99,2)	752 (98,0)
Patienter med alvorlige uønskede hændelser (SAE), n (%)	245 (46,0)	245 (46,5)	355 (45,2)	316 (40,2)	423 (54,1)	335 (43,7)
Behandlingsrelaterede AE (TRAE), n (%)	523 (98,1)	502 (95,3)	751 (95,7)	736 (93,5)	738 (94,4)	679 (88,5)
TRAE ≥ grad 3, n (%)	427 (80,1)	390 (74,0)	466 (59,4)	402 (51,1)	462 (59,1)	341 (44,5)
Grad 5 AE, n (%)	49 (9,2)	56 (10,6)	64 (8,2)	58 (7,4)	9 (9,2)	56 (10,6)
Grad 5 TREAE, n (%)	11 (2,1)	11 (2,1)	8 (1,0)	16 (2,0)	12 (1,5)	4 (0,5)
Behandlingsrelaterede SAE, n (%)	134 (25,1)	97 (18,4)	184 (23,4)	146 (18,6)	172 (22,0)	93 (12,1)
Behandlingsophør pga. AE, n (%)	199 (37,3)	169 (32,1)	257 (32,7)	204 (25,9)	371 (47,4)	251 (32,7)
Behandlingsophør pga. TRAE, n (%)	106 (19,9)	66 (12,5)	207 (26,4)	158 (20,1)	284 (36,3)	181 (23,6)
Median behandlingsvarighed (*estimated Time-on-Treatment*)	6,4 måneder	5,8 måneder	6,7 måneder	5,6 måneder	6,75 måneder	4,86 måneder

PEM = pembrolizumab; CT = kemoterapi; PBO = placebo; NIVO = nivolumab, *KN-859 - defineret som en dosisreduktion, behandling *interrupted* eller behandling afbrudt Medicinrådets vurdering af sikkerhed.

For patienter med PD-L1 CPS < 5

Den integrerede sikkerhedsanalyse viser, at zolbetuximab + kemoterapi medfører en højere forekomst af visse uønskede hændelser sammenlignet med kemoterapi alene. Andelen af patienter med alvorlige uønskede hændelser (uanset årsag) var dog den samme for zolbetuximab + kemoterapi vs. placebo + kemoterapi (46,0 % vs. 46,5 %) og det samme var gældende for fatale hændelser (9,2 vs. 10,6). De forskellige alvorlige

hændelsestyper inddelt efter organklasse fremgår længere nede i Tabel 14. Infusionsrelaterede hændelser (vurderet af investigator) såsom kvalme, opkast, mavesmerter, kuldegysninger, forhøjet blodtryk, hoste, bryst eller rygsmerter var samlet set hyppigere i zolbetuximab-armen (40,3 %) vs. placebo-armen (11,0 %).

De mest hyppigt forekommende uønskede hændelser (alle grader) var kvalme (75,8 % vs. 55,8 %), opkastning (67 % vs. 33,8 %), neutropeni (57,2 % vs. 52,0 %), nedsat appetit (44,3 % vs. 33,6 %) og anæmi (36,0 % vs. 37,2 %). Hvoraf kvalme og opkast var de eneste hændelsestyper med mere end 10 %-point forskel mellem intervention og komparator og således også den hændelsestype der fylder mest i EPAR [1]. En opgørelse over sværhedsgraden af kvalme og opkast fremgår af Tabel 14. De fleste hændelser af kvalme og opkast opstod enten på dagen eller på dag 1 efter administration og den mediane varighed var 3 dage for kvalme og 1 dag for opkast. Særligt i de første behandlingscyklusser lader patienterne til at blive ramt og det anbefales at være opmærksom på at give antiemetika forebyggende samt justere infusionshastigheden [1,6,18].

Tabel 14. Sikkerhedsdata for kvalme og opkast fra SPOTLIGHT og GLOW

SPOTLIGHT + GLOW	Zolbetuximab + kemoterapi (n=533)	Placebo + kemoterapi (n=527)
Kvalme, n (%)	404 (75,8)	294 (55,8)
Grad 1	156 (29,3)	180 (34,2)
Grad 2	181 (34,0)	90 (17,1)
Grad 3	67 (12,6)	24 (4,6)
Alvorlig	30 (5,6)	17 (3,2)
Førte til seponering et lægemiddel	24 (4,5)	6 (1,1)
Førte til dosisafbrydelse af et lægemiddel	161 (30,2)	18 (3,4)
Opkastning, n (%)	357 (67,0)	178 (33,8)
Grad 1	116 (21,8)	96 (18,2)
Grad 2	165 (31,0)	57 (10,8)
Grad 3	76 (14,3)	25 (4,7)
Alvorlig	38 (7,1)	25 (4,7)
Førte til seponering et lægemiddel	29 (5,4)	5 (0,9)
Førte til dosisafbrydelse af et lægemiddel	164 (30,8)	20 (3,8)

Dertil er der registreret en let øget tendens til tromboemboliske hændelser med 10,5 % for zolbetuximab + kemoterapi vs. 7,0 % for placebo + kemoterapi [1].

For patienter med PD-L1 CPS ≥ 5

Medicinrådet har tidligere vurderet at bivirkningsprofilerne for CheckMate 649 og KEYNOTE 859 er sammenlignelige både for hændelsestype og sværhedsgrad, og derfor gennemgås disse samlet. Som det fremgår af Tabel 13 er procentandelen af patienter med uønskede hændelser og hændelsernes sværhedsgrad nogenlunde sammenlignelig på tværs af den integrerede analyse, KEYNOTE 859 og CheckMate 649. Grad 3–4 uønskede hændelser sås hos 69 - 75 % behandlet med pembrolizumab + kemoterapi eller nivolumab + kemoterapi og mod 73–87 % for zolbetuximab + kemoterapi. Også for de alvorlige hændelser er frekvensen sammenlignelig på tværs. Typen af uønskede hændelser er dog forskellig. En opgørelse for de alvorlige uønskede hændelser fremgår af Tabel 15, hvor de alvorlige hændelser er delt ud på organklasse for den integrerede analyse og CheckMate 649 (KEYNOTE 859 findes der ikke en tilsvarende opgørelse, men pembrolizumab + kemoterapi er tidligere vurderet til at have en sikkerhedsprofil som er sammenlignelig med nivolumab + kemoterapi [24]). Ved behandling med zolbetuximab + kemoterapi er det som nævnt særligt de gastrointestinale og administrationsbetingede uønskede hændelser der fylder i EPAR (hvilket inkluderer kvalme (75,8 %) og opkastning (66,8 %)) [1]. De mest fremtrædende uønskede hændelser ved pembrolizumab og nivolumab er derimod immunrelaterede. Blandt de almindeligt forekomne immunrelaterede hændelser for pembrolizumab og nivolumab (frekvens 1-10 %) er: pneumonitis, colitis og endokrinopatier.

Af særlige bivirkningstyper (alle grader) er infusionsrelaterede reaktioner hyppigere med zolbetuximab + kemoterapi med en forekomst op til 40 % [1], mens de forekommer hos 6–10 % ved PD-1-hæmmerne nivolumab/pembrolizumab + kemoterapi. Som nævnt er der for zolbetuximab + kemoterapi registreret flere tromboemboliske hændelser sammenlignet med placebo + kemoterapi (10,5 % vs. 7,0 %) [1]. Der synes at være registeret lignende tendenser for nivolumab + kemoterapi og pembrolizumab + kemoterapi [29,30].

Tabel 15. Alvorlige behandlingsrelaterede uønskede hændelser fordelt på organsystemer oplyst for ≥ 1 % i SPOTLIGHT, GLOW og for CheckMate 649

	SPOTLIGHT+GLOW		KEYNOTE-859		CheckMate-649	
Kategori / Bivirkning	Zolbetuximab + kemoterapi	Placebo + kemoterapi	Pembro-lizumab + kemoterapi	Placebo + kemoterapi	Nivolu-mab + kemo-terapi	Kemo-terapi alene
Alvorlige AE uønskede hændelser, %	46,0	46,5	45,2	40,2	54	43,7
Infektioner og infestationer, %	10,1	8,3	-	-	9,2	4,3
Blod- og lymfesygdomme	5,4	4,6	-	-	6,6	3,1
Gastrointestinale lidelser, %	20,5	17,5	-	-	17,0	16,0
Metabolisme, %	5,8	4,6	-	-	-	-
Generelle lidelser og administrationssted, %	7,9	6,6	-	-	5,1	3,9
Neoplasmer (benigne, maligne eller uspecificeret), %	4,5	6,5	-	-	3,6	4,7
Respiratoriske lidelser, %	4,3	7,0	-	-	5,8	3,8
Vaskulære forstyrelser (hypotension og trombose), %	2,8	1,1	-	-	-	-

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

For patienter med PD-L1 CPS < 5: Den integrerede analyse viser, at andelen af patienter med uønskede hændelser og alvorlige uønskede hændelser er sammenlignelig mellem behandlingsarmene (zolbetuximab + kemoterapi vs. placebo + kemoterapi). Der ses dog en let øget forekomst af behandlingsrelaterede uønskede hændelser af grad ≥ 3 i zolbetuximab-armen.

De mest almindelige behandlingsrelaterede bivirkninger ved zolbetuximab (uanset sværhedsgrad) var kvalme, opkast og nedsat appetit. Disse bivirkninger var mest

udtalte i første behandlingscyklus og aftog i efterfølgende cyklusser. Ifølge tilgængelige data var den gennemsnitlige varighed én dag for opkast og tre dage for kvalme. Det anbefales, at kvalme og opkast forebygges med antiemetika. Det er dog endnu uafklaret, i hvilket omfang bivirkningerne kan forebygges med antiemetika og justering af infusionshastigheden.

På trods af at kvalme og opkast vurderes at være generende for patienterne, afspejles dette ikke tydeligt i de rapporterede data for helbredsrelateret livskvalitet [31]. Dette kan skyldes bivirkningernes begrænsede varighed. Samlet forventes bivirkningerne at være håndterbare i dansk klinisk praksis.

For patienter med PD-L1 CPS ≥ 5: Andelen af patienter med uønskede og alvorlige uønskede hændelser er sammenlignelig mellem zolbetuximab + kemoterapi og PD-L1-hæmmere (nivolumab eller pembrolizumab) i kombination med kemoterapi. Typen af uønskede hændelser varierer dog og kræver forskellig håndtering.

Ved behandling med zolbetuximab + kemoterapi er de mest almindelige uønskede hændelser kvalme og opkast (forbigående, gennemsnitligt 1–3 dage). Dertil ses en let øget risiko for tromboemboliske hændelser.

Ved behandling med nivolumab og pembrolizumab er de hyppigste uønskede hændelser neutropeni og lavt niveau af neutrofile celler. Derudover er der for PD-L1 hæmmere generelt en øget risiko for immunrelaterede uønskede hændelser, som kan ramme flere organsystemer og være livstruende eller langvarige/kroniske [32].

På baggrund af de tilgængelige data er det ikke muligt at rangere sikkerhedsprofilerne for behandlingskombinationerne for zolbetuximab og PD-L1 hæmmerne nivolumab eller pembrolizumab. Det optimale valg for den enkelte patient forventes at være afhængig af patientpræferencer og komorbiditet. Medicinrådet vurderer derfor samlet, at de tre behandlingskombinationer kan anses som ligeværdige med hensyn til sværhedsgraden af uønskede hændelser.

2.1 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Vurderingen af zolbetuximab + kemoterapi er baseret på to kliniske spørgsmål afhængigt af patienternes PD-L1 CPS-ekspression (< 5 eller ≥ 5), med forskellige komparatorer for hver gruppe.

PD-L1 CPS < 5: Datagrundlaget består af en integreret analyse af to randomiserede, dobbeltblindede fase III-studier (SPOTLIGHT og GLOW), som begge viser konsistente resultater. Den relative effekt for både PFS og OS er sammenlignelig med studierne for checkpointhæmmerne nivolumab og pembrolizumab. Dog, som også nævnt under OS (se afsnit 2.3.1.4) og PFS (se afsnit 2.3.2.3), er patienterne progressionsfri og lever længere i begge behandlingsarme i den integreret analyse end det forventes i dansk klinisk praksis eller hvad der er observeret i KEYNOTE 859 og CheckMate 649. Dette bidrager med usikkerhed til overførbarheden af resultaterne som ikke er muligt at justere for.

Studiepopulationerne afviger (se under Medicinrådets vurdering afsnit 2.2.1) derudover fra dansk klinisk praksis, idet tumorlokalisationen i den integrerede analyse overvejende var lokaliseret i mavesækken (80 %) frem for mavemunden (20 %). I dansk kontekst vurderes det, at fordelingen nærmest er omvendt med et flertal af patienter med tumorlokation i mavemunden. Dette bidrager til usikkerhed omkring effekten idet subgruppeanalyser (bilag 9.6) indikerer at zolbetuximab + kemoterapi ikke viste effekt på OS og PFS for patienter med tumorer i mavemunden. Resultatet er dog baseret på en relativt lille subgruppe og studierne er ikke dimensioneret til at foretage endelige konklusioner, ligesom brede konfidensintervaller tilføjer usikkerhed til estimatet. Derudover er der fundet sammenfald mellem tumorlokation i mavemund og en kortere behandlingsvarighed som ligeledes er betydende for behandlingseffekten [1].

PD-L1 CPS ≥ 5: Effekt og sikkerhed er vurderet via indirekte sammenligninger med data fra KEYNOTE-859 (pembrolizumab + kemoterapi) og CheckMate-649 (nivolumab + kemoterapi). Patienterne i SPOTLIGHT og GLOW er ikke stratificeret efter PD-L1 CPS, hvilket medfører usikkerhed ved sammenligningen. Den integrerede analyse anvender ITT-populationen, og antager, at PD-L1 CPS ikke påvirker effekten af zolbetuximab og kemoterapi. Ansøger har dog underbygget denne antagelse med en følsomhedsanalyse (se bilag 9.2), som viser sammenlignelige PFS og OS uanset PD-L1 CPS-niveau.

CLDN18.2 er ikke målt i KEYNOTE-859 og CheckMate-649, og sammenligningen forudsætter, at CLDN18.2-status ikke har betydning for effekt og sikkerhed ved behandling med pembrolizumab og nivolumab. Dette er en væsentlig antagelse, som ikke er direkte testet og derfor bidrager til usikkerheden.

CheckMate-649 er desuden et åbent studie, hvilket kan påvirke rapporteringen af sikkerhed. Dog ses der ikke klinisk relevante forskelle i sikkerhed i sammenligning med KEYNOTE-859. Derudover er data fra PD-L1 CPS ≥ 5 i KEYNOTE-859 fra en eksplorativ post hoc-analyse, da stratificering i studiet skete ved CPS ≥ 1. Studiet er derfor ikke dimensioneret til at påvise forskelle i CPS ≥ 5-subgruppen. Disse bias vurderes dog at være af begrænset betydning.

Dog vurderer Medicinrådet, at zolbetuximab, nivolumab og pembrolizumab i kombination med kemoterapi samlet kan anses som sammenlignelige behandlinger ift. effekt og sikkerhed for patienter med PD-L1 CPS ≥ 5. Dette danner grundlag for anvendelsen af en omkostningsminimeringsanalyse uden ekstrapolering, se afsnit 4. Dog med forbehold for at der er større usikkerhed vedrørende zolbetuximabs effekt på langtidsoverlevelse sammenlignet med immunterapi.

3. Helbredsrelateret livskvalitet

3.1 Inkluderede instrumenter for HRQoL

For patienter med PD-L1 CPS < 5

Ansøger har inkluderet instrumentet EQ-5D-5L som grundlag for vurderingen af helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) og til beregning af nytteværdier for helbredsstadierne i cost-utility-analysen fra den integrerede analyse, se afsnit 3.2 [18].

For patienter med PD-L1 CPS ≥ 5

Til evaluering af HRQoL for patienter med PD-L1 CPS ≥ 5 har ansøger lavet en naiv sammenligning af EQ-VAS for zolbetuximab + kemoterapi vs. nivolumab + kemoterapi med udgangspunkt i SPOTLIGHT, GLOW og CheckMate 649, se afsnit 3.1.3 for en gennemgang af resultaterne (studiedesign, dataindsamling og nytteværdier er ikke gennemgået).

3.1.1 EQ-5D-5L og studiedesign

Ansøger tager udgangspunkt i det generiske og validerede spørgeskema EQ-5D-5L, som er standard i Medicinrådets vurderinger. Der er ikke foretaget imputation af manglende data.

3.1.2 Dataindsamling

Målinger af EQ-5D-5L-instrumentet blev foretaget ved baseline, og derefter hver 3. uge (umiddelbart inden behandling). Dataindsamlingen skete frem til behandlingsophør, eller frem til uge 187, samt ved behandlingsophør og ved 30- og 90-dages opfølgning efter sidste dosis. Målingerne bygger på det endelige data-cut for samlet overlevelse (OS): GLOW-studiet (12. januar 2024) og SPOTLIGHT-studiet (8. september 2023). Den mediane opfølgningstid var i GLOW-studiet 14,3 måneder for zolbetuximab + kemoterapi og 12,2 måneder for placebo + kemoterapi. I SPOTLIGHT-studiet var den mediane opfølgningstid 18,2 måneder for patienter behandlet med zolbetuximab + kemoterapi og 15,6 måneder for placebo + kemoterapi.

Besvarelsesandele var generelt høje, når man ser samlet på andelen af patienter, som forventes at besvare i GLOW- og SPOTLIGHT-studierne. For alle tidspunkter, hvor mere end 50 patienter forventedes at svare, var den samlede besvarelsesandele ≥ 70 %. Dette er også forventet, da det afspejler at gradvist flere patienter stopper med behandling, enten på grund af sygdomsprogression eller seponering. Der er ikke er fundet nogen væsentlige forskelle for besvarelsesandelene for HRQoL målingerne mellem zolbetuximab + kemoterapi vs. placebo + kemoterapi (se bilag 9.9) [31].

Ansøger har opgjort besvarelsesandele fra de to behandlingsarme sammen i én samlet opgørelse fordelt på helbredsstadie. En tabel med besvarelsesandele fordelt over tid fremgår af bilag 9.9. Her ses forskelle i besvarelsesandele mellem patienter i PF- og PD-stadiet, hvor patienter i PD-stadiet har lavere besvarelsesandele. Der blev ikke foretaget imputering af manglende data, hvilket betyder, at patienter uden besvarelse ved et givent tidspunkt blev ekskluderet fra analysen for det pågældende. Forskelle i karakteristika mellem patienter, der besvarer og ikke besvarer EQ-5D-5L, er ikke systematisk afrapporteret. Tabel 16 viser det samlede antal besvarelser for pre- og postprogression.

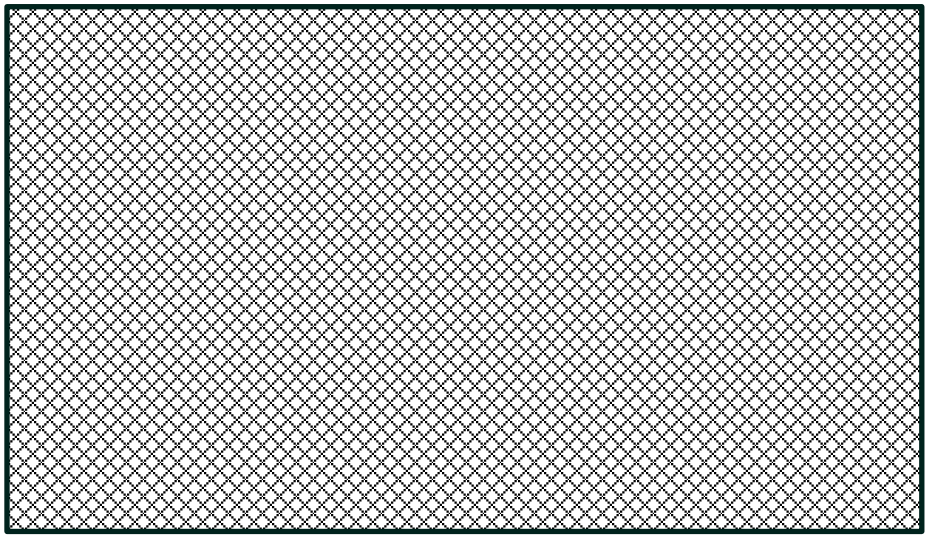
Tabel 16. Overblik over besvarelser fordelt på helbredsstadier (data for intervention og komparator samlet)

Helbredsstadie	Antal besvarelser i helbredsstadiet N	Antal patienter, der har afgivet minimum én besvarelse i helbredsstadiet N
Pre-progression	11249	994
Post-progression	1243	350

3.1.3 Resultater

For patienter med PD-L1 CPS < 5

Den gennemsnitlige ændring af EQ-5D-5L indeks score over tid (justeret med danske præferencevægte) i den integrerede analyse fremgår af Figur 8.



Figur 8. Gennemsnitsændring fra baseline (95 % CI) for EQ-5D-5L index (justeret med danske præferencevægte) besvarelserne fra den integrerede analyse

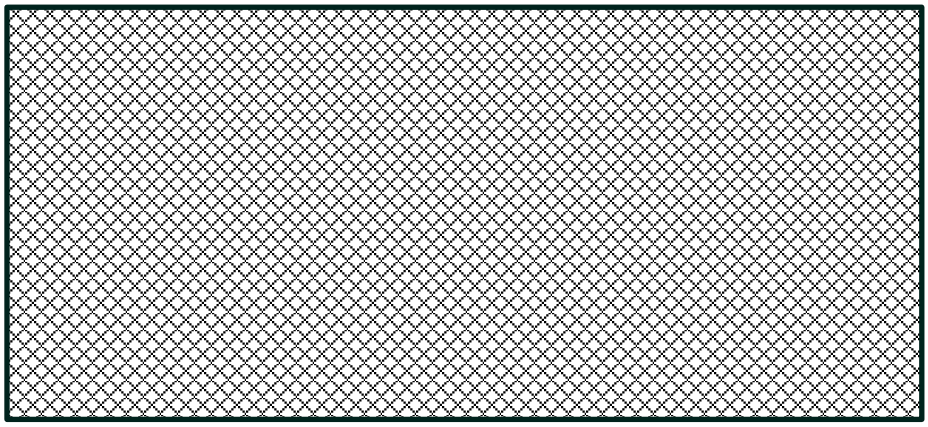
Af Tabel 17 fremgår resultatet for besvarelserne ved baseline og ændringen over tid for zolbetuximab + kemoterapi vs. placebo + kemoterapi. Den gennemsnitlige forskel mellem de to behandlingsarme er tæt på nul for samtlige målte tidspunkter.

Tabel 17. Deskriptiv statistik for EQ-5D-5L indeks over tid (justeret med danske præferencevægte), indsat for baseline og derfra hver 24. uge frem til uge 187 samt post-progression

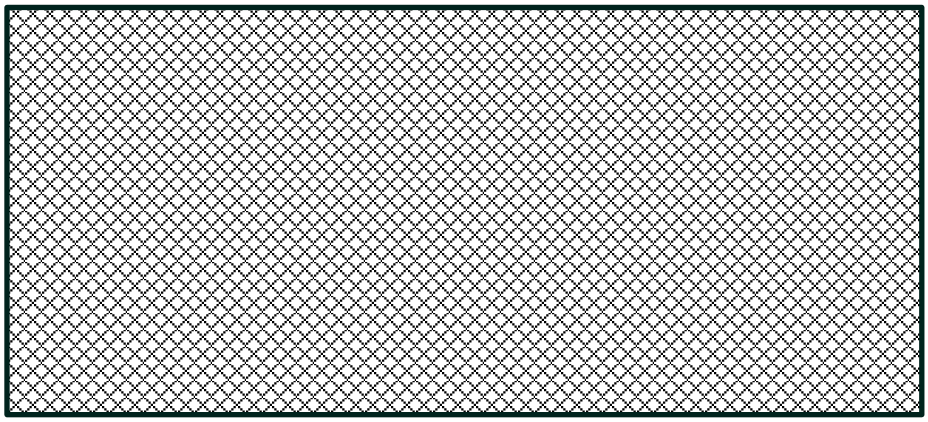
Tidspunkt	Zolbetuximab + kemoterapi		Placebo + kemoterapi		Forskel
	n	Gennemsnit (95 % CI)	N	Gennemsnit (95 % CI)	Gennemsnit (95 % CI)
Baseline	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 25	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 49	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 73	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 97	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 121	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 145	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 169	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 187	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
30 Dage post progression	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
90 Dage post progression	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

For patienter med PD-L1 CPS ≥ 5

Den gennemsnitlige ændring af EQ-VAS fra baseline over tid målt i hhv. SPOTLIGHT og GLOW er vist i Figur 9 og Figur 10. Som det fremgår af figurerne, lader EQ-VAS til at være nogenlunde uændret over tid og ens for de to behandlingsarme.



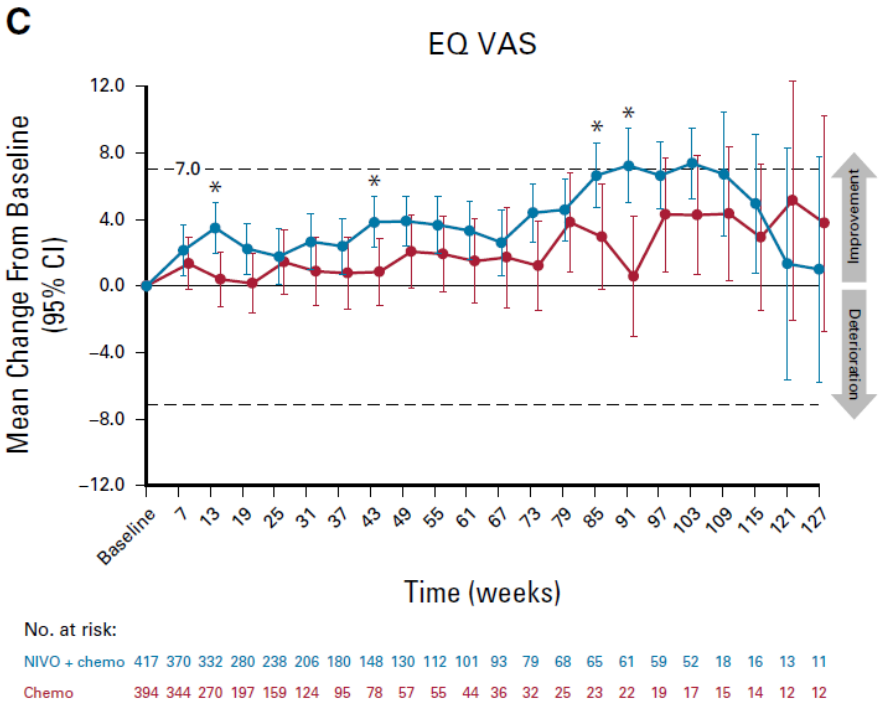
Figur 9. Gennemsnitlig ændring i EQ-5D VAS fra baseline målt over tid i SPOTLIGHT



Figur 10. Gennemsnitlig ændring i EQ-5D VAS fra baseline målt over tid i GLOW

For nivolumab + kemoterapi har ansøger præsenteret EQ-5D VAS-resultater fra CheckMate 649 [12] som fremgår af Figur 11. Af figuren ses det, at EQ-VAS også for CheckMate 649 er nogenlunde ens for de to behandlingsarme og stabil over tid. Baseret på de præsenterede data er der således ikke indikation for at HRQoL for zolbetuximab + kemoterapi adskiller sig væsentligt fra nivolumab + kemoterapi.

Ansøger antager, at der heller ikke er væsentlig forskel på EQ-VAS for zolbetuximab + kemoterapi vs. pembrolizumab + kemoterapi med henvisning til en tidligere vurdering fra Medicinrådet [24]. I den tidligere vurdering konkluderede Medicinrådet, at der ikke er indikationer for klinisk relevante forskelle mellem EQ-VAS for pembrolizumab + kemoterapi målt i upublicerede data for KEYNOTE 859 vs. nivolumab + kemoterapi målt i CheckMate 649 [24].



Figur 11. Gennemsnitlig ændring i EQ-5D VAS fra baseline målt over tid for patienter med PD-L1 CPS ≥ 5 behandlet med nivolumab + kemoterapi eller kemoterapi alene fra CheckMate-649

3.1.4 Medicinrådets vurdering af EQ-5D-5L for helbredsrelateret livskvalitet

For patienter med PD-L1 CPS < 5 indikerer data fra EQ-5D-5L, at behandling med zolbetuximab + kemoterapi ikke medfører væsentlige ændringer i helbredsrelaterede livskvalitet over tid eller sammenlignet med placebo + kemoterapi. Dette stemmer overens med resultaterne fra EQ-VAS. Besvarelsesandelen ligger generelt høj (≥ 70 % for tidspunkter med > 50 patienter), hvilket styrker datagrundlaget. Der er dog metodiske begrænsninger, som tilføjer usikkerhed: Ansøger har ikke justeret for manglende besvarelser, angivet årsager til manglende data eller opgjort manglende besvarelser fordelt på de to behandlingsarme. Dette kan medføre underrepræsentation af patienter med dårligere prognose. Desuden kan pooling af data fra begge behandlingsarme uden justering for behandlingseffekt udviske reelle forskelle og introducere confounding.

For patienter med PD-L1 CPS ≥ 5 vurderer Medicinrådet, at der ikke er indikation for væsentlige forskelle i HRQoL mellem zolbetuximab, nivolumab og pembrolizumab i kombination med kemoterapi. Derfor indgår HRQoL ikke i omkostningsminimeringsanalysen for patienter med PD-L1 CPS ≥ 5, og det er ikke relevant at gennemgå HRQoL yderligere for denne patientgruppe.

3.2 Nytteværdier

3.2.1 Grundlag for beregning af nytteværdier

Til beregning af nytteværdier anvendes besvarelser fra EQ-5D-5L indsamlet i GLOW- og SPOTLIGHT-studierne. Besvarelserne er konverteret til nytteværdier med danske præferencevægte. Nytteværdierne er aldersjusteret i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning, så nytteværdierne er aftagende med alderen som følge af den øgede sygelighed og funktionsnedsættelse, der generelt er forbundet med en stigende levealder.

3.2.2 Beregning af nytteværdier

Ansøger anvender stadiespecifikke nytteværdier for stadierne progressionsfri sygdom (PF) og progredieret sygdom (PD), og har samlet data på tværs af behandlingsarme fra den integreret analyse (se afsnit 3.1.2 vedrørende dataindsamling), da HRQoL er sammenlignelig for de to behandlingsarme (se afsnit 3.1.3).

Ansøger har valgt at anvende nytteværdier estimeret ud fra deskriptiv statistik i deres analyse, og opdelt på helbredsstadie, uanset behandlingsarm. Ansøger har dog yderligere beregnet nytteværdierne med en *generalized estimation equations (GEE)*-model samt en *mixed effects*-model hvor der tages højde for, at hver patient kan besvare spørgeskemaet flere gange (se Tabel 18). I begge modeller er PD-stadiet inkluderet som forklarende variabel, hvorfra den gennemsnitlige nytteværdi for hhv. progressionsfri og progredieret sygdom er udledt.

Som nævnt i 3.1.3 er der ikke foretaget imputering og der er ikke udført analyser af årsager til missing data. Ansøger angiver dog, at lav compliance i PD-stadiet (se bilag 9.9) kan skyldes dårlig helbredstilstand, hvilket kan have påvirket evnen og villigheden til at besvare EQ-5D-5L. Dette kan have medført overvurdering af nytteværdier i PD-stadiet.

3.2.3 Resultater for nytteværdier

Tabel 19 viser, at nytteværdierne falder fra PF- til PD-stadiet i alle tre modeller. Den deskriptive analyse, som ansøger har valgt til den sundhedsøkonomiske model, viser en forskel på 0,054 mellem stadierne. GEE- og mixed effekt-modellerne viser større forskelle (hhv. [redacted]). Forskellene mellem stadierne er beregnet ud fra punktestimater og er ikke statistisk testet.

Tabel 19. Nytteværdier [SE] pr. helbredsstadie og model

	Deskriptiv statistik	GEE	Mixed effekt	Instrument, præferencevægt	Kilde og henvisning
PF-stadie	0,875 [0,002]	[redacted] [redacted]	[redacted] [redacted]	EQ-5D-5L, DK	Upublicerede data fra den integreret analyse
PD-stadie	0,820 [0,007]	[redacted] [redacted]	[redacted] [redacted]	EQ-5D-5L, DK	Upublicerede data fra den integreret analyse
Forskel	0,054	[redacted]	[redacted]		

3.2.4 Fald i helbredsrelateret livskvalitet

Ansøger forventer, at uønskede hændelser vil medføre et fald i helbredsrelateret livskvalitet, som er forskelligt i de to behandlingsarme, idet der er rapporteret flere uønskede hændelser ved behandling med zolbetuximab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene (se afsnit 2.4).

Ansøger inkluderer fald i helbredsrelateret livskvalitet som følge af de rapporterede frekvenser for bivirkninger af grad ≥ 3 med incidens ≥ 5 % fra den integreret analyse fra EPAR [1], se Tabel 29.

Det samlede nyttefald for de listede bivirkningstyper er beregnet ved at gange frekvensen af bivirkninger fra den integreret analyse (Tabel 29) med nyttefaldet og varigheden fra ekstern litteratur (Tabel 20). Ansøger inkluderer det samlede nyttefald i nytteværdien som en engangsomkostning. For zolbetuximab + kemoterapi-armen er nyttefaldet -0,0022 og for placebo + kemoterapi-armen er nyttefaldet -0,0017.

Tabel 21. Nyttefald og varighed for bivirkninger

	Nyttefald	Varighed [uger]	Note
Neutropeni	-0,090	1,9	Shah et al. (2022) [33]
Nedsat antal neutrofile granulocytter	-0,050	2,4	Shah et al. (2022) [33]
Opkast	-0,103	1,0	NICE TA857 (2021) [34]

	Nyttefald	Varighed [uger]	Note
Kvalme	-0,103	1,0	NICE TA857 (2021) [34]
Anæmi	-0,120	2,1	Shah et al. (2022) [33]
Nedsat appetit	0,000	0,0	Shah et al. (2022) [33]
Hypokaliæmi	-0,070	0,5	Shah et al. (2022) [33]
Asteni (*fatigue*)	-0,115	1,0	Lloyd et al. (2006) [35]
Diarré	-0,050	1,0	Shah et al. (2022) [33]

3.2.5 Medicinrådets vurdering af nytteværdier

Ansøger har estimeret nytteværdier ud fra deskriptiv statistik og opdeling på helbredsstadie, uanset behandlingsarm. Medicinrådet vælger at basere vurderingen på mixed effekt-modellen, da den håndterer korrelationen mellem gentagne målinger og variation mellem patienter. Samtidig viser modellen et relativt større fald i nytteværdi fra PF- til PD-stadiet, hvilket vurderes at være mere realistisk givet patienternes prognose og forventede forringelse af livskvalitet ved sygdomsprogression.

Medicinrådet vurderer, at niveauet for nytteværdierne i begge helbredstadier er højt sammenlignet med den danske baggrundsbefolkning. Der udføres derfor en følsomhedsanalyse, hvor nytteværdierne reduceres med 5 % i begge stadier, svarende til [redacted] og [redacted] i PF- og PD-stadiet, se afsnit 4.5.2.

Medicinrådet vurderer, at der er usikkerhed omkring ansøgers estimering af nyttefald ved bivirkninger, da justeringen ikke nødvendigvis afspejler den faktiske påvirkning af livskvalitet. Eksempelvis kan nedsat appetit have væsentlig betydning for livskvaliteten, hvilket ikke afspejles i det tilsvarende fald i nytteværdi. Medicinrådet vurderer, at justeringen ikke har afgørende betydning for analysens samlede resultater og vælger derfor at anvende ansøgers estimater, med forbehold for usikkerhed omkring størrelsesorden og forskelle i bivirkningsprofiler.

4. Sundhedsøkonomisk analyse

Medicinrådet udfører to separate sundhedsøkonomiske analyser for de to komparatorer for patienter med henholdsvis PD-L1 CPS-score < 5 og ≥ 5 til førstelinjebehandling af voksne patienter med lokalt avanceret inoperabel eller metastatisk HER2-negativ adenokarcinom i mavesæk eller mavemund, hvis tumorer er CLDN18.2-positive.

For subgruppen af patienter med PD-L1 CPS < 5 udføres en cost-utility analyse (CUA) af de inkrementelle omkostninger per vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med zolbetuximab i kombination med kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene. Analysen er baseret på OS-, PFS- og livskvalitetsdata fra den integrerede analyse [18] (afsnit 2.3 og 3.2) samt TTD-data fra ITT populationen i GLOW-studiet [6] (afsnit 4.2.3).

Resultatet af cost-utility analysen præsenteres som to lige plausible scenarier, om afspejler forskellige antagelser om andel langtidsoverlevere ved behandling med zolbetuximab i kombination med kemoterapi:

- Scenarie 1: Antager en højere andel langtidsoverlevere, med ca. 10 % af patienterne i live ved år 5 (log-logistisk-fordeling).
- Scenarie 2: Antager en mere konservativ overlevelse, med ca. 4 % af patienterne i live ved år 5 og færre langtidsoverlevere (gompertz-fordeling).

Begrundelse bag de to scenarier er angivet i afsnit 2.3.1.4.

For subgruppen af patienter med PD-L1 CPS ≥ 5, er den sundhedsøkonomiske analyse en omkostningsminimeringsanalyse (OMA) uden ekstrapolering, da Medicinrådet ud fra en samlet faglig vurdering anser zolbetuximab, nivolumab og pembrolizumab som sammenlignelige behandlinger ift. effekt, sikkerhed og helbredsrelateret livskvalitet (se afsnit 2.3.2 og afsnit 3.1). Til at beregne lægemiddelomkostningerne er der anvendt data for behandlingsvarighed, kropsvægt og BSA fra den integreret analyse [18] samt CHECKMATE 649- [11] og KEYNOTE-859-studiet [14].

Medicinrådet præsenterer én hovedanalyse hver for CUA'en og OMA'en.

4.1 Grundantagelser

I cost-utility-analysen anvendes et begrænset samfundsperspektiv. Den gennemsnitlige alder for patienterne ved opstart af behandling er 58,5 år, hvilket ansøger oplyser er svarende til gennemsnitsalderen ved baseline i SPOTLIGHT- og GLOW-studiet. Den anvendte tidshorisont i den sundhedsøkonomiske analyse er 40 år.

Ansøger anvender en cykluslængde på 1 uge, og der anvendes *halvcyklus-korrektion*. Ansøger har anvendt diskontering på 3,5 % pr. år, jf. Medicinrådets metodevejledning.

Ansøger har anvendt aldersjustering af nytteværdier (se afsnit 3.2.1) og justering for baggrundsdødelighed (se afsnit 2.3.1.4) i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning.

I omkostningsminimeringsanalysen anvendes ligeledes et begrænset samfundsperspektiv. Den anvendte tidshorisont i den sundhedsøkonomiske analyse er 8 måneder, som ifølge ansøger afspejler den gennemsnitlige behandlingslængde på tværs af de kliniske studier fra de respektive EPAR [1,29,30].

Medicinrådets vurdering af analysetype og grundantagelser
Medicinrådet anvender ansøgers analysetype og grundantagelser.

Medicinrådet vurderer dog at patienternes gennemsnitlige alder ved opstart er lavt sat ift. en dansk kontekst. Medianalderen ved opstart af livsforlængende behandling er i Danmark ca. 65 år [2], se afsnit 2.2.1. På grund af denne forskel vælger Medicinrådet at ændre ansøgers antagelse vedrørende patienternes alder til 65 år og tilpasser tidshorisonten til 35 år.

Medicinrådet vurderer, der er usikkerhed forbundet med antagelsen om behandlingslængden for zolbetuximab, nivolumab og pembrolizumab i omkostningsanalysen, da antagelsen om en behandlingslængde på 8 måneder for alle lægemidlerne bygger på en naiv sammenligning. Medicinrådet vurderer dog, at det er rimeligt at antage, at der ikke er væsentlige forskelle i behandlingsvarighed ml. zolbetuximab, nivolumab og pembrolizumab, og at den valgte tidshorisont stemmer overens med den gennemsnitlige behandlingsvarighed fra TTD-kurven for zolbetuximab + kemoterapi (se afsnit 4.2.3).

4.2 Model

4.2.1 Datagrundlag

Cost-utility-analysen er baseret på data fra GLOW- og SPOTLIGHT-studiet [18]. Der anvendes ekstrapoleret PFS- og OS-data fra den integreret analyse som beskrevet i afsnit 2.3.2, ekstrapoleret *time to treatment discontinuation* (TTD)-data fra GLOW-studiet som beskrevet i afsnit 4.2.3 og data vedrørende helbredsrelateret livskvalitet fra den integreret analyse som beskrevet i afsnit 3.2.

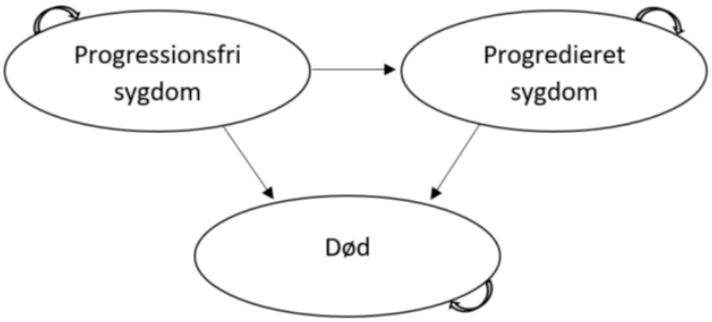
I omkostningsminimeringsanalysen estimeres de inkrementelle omkostninger ved behandling med zolbetuximab sammenlignet med hhv. nivolumab og pembrolizumab. Den gennemsnitlige behandlingsvarighed på tværs af behandlinger er estimeret på baggrund af EMA's vurderingsrapporter, som beskrevet i afsnit 4.1. Herudover anvendes data fra SPOTLIGHT-studiet til beregning af BSA, mens den gennemsnitlige kropsvægt er hentet fra CheckMate 649-studiet [11].

4.2.2 Modeltype og modelstruktur

Cost-utility-analysen
Ansøger har indsendt en *partitioned survival-model* til at afspejle sygdomsforløbet for patienter med lokalt avanceret inoperabel eller metastatisk HER2 negativ adenokarcinom i mavesæk eller mavemund, hvis tumorer er CLDN18.2-positive.

Ansøgers model består af tre helbredsstadier: Progressionsfri (PF), progredieret sygdom (PD) og død, se Figur 12. I modellen starter alle patienterne i PF-stadiet, hvorfra deres bevægelse gennem modellen baseres på ekstrapoleret PFS- og OS-data fra den integreret analyse, se afsnit 2.3.1.

Patienternes tid i PF-stadiet bestemmes ud fra den modellerede PFS-kurve. Den samlede tid patienterne befinder sig i PD-stadiet estimeres ud fra de modellerede PFS- og OS-kurver, som den andel patienter, der hverken befinder sig i PF-stadiet eller i stadiet død. Fra PD-stadiet kan patienterne udelukkende bevæge sig til det absorberende stadie død. Andelen af patienter i stadiet død estimeres på baggrund af den modellerede OS-kurve.



Figur 12. Illustration af strukturen i den sundhedsøkonomiske model

Omkostningsminimeringsanalysen
Analysen sammenligner de inkrementelle omkostninger for zolbetuximab sammenlignet med henholdsvis nivolumab og pembrolizumab i kombination med et kemoterapiregime. Som nævnt i afsnit 4.1 svarer modellens længde til den gennemsnitlige behandlingsvarighed på tværs af de kliniske studier ifølge oplysningerne fra de respektive EPAR'er [1,29,30]. Modellen indeholder ikke diskontering, da tidshorisonten er under 1 år.

Medicinrådets vurdering af modeltype og modelstruktur
Medicinrådet anvender ansøgers modeltype og modelstruktur.

4.2.3 Tid til behandlingsophør (TTD) (cost-utility-analysen)

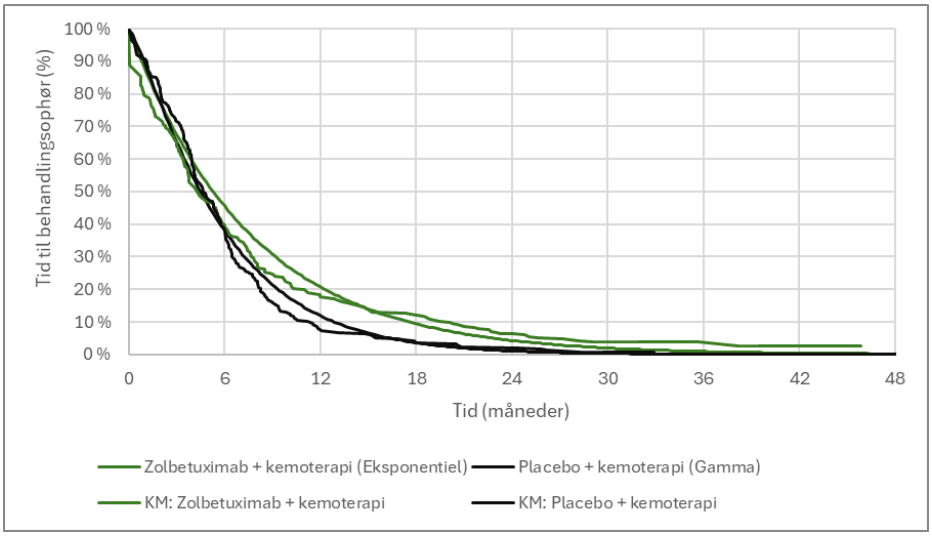
Ekstrapolering af tid til behandlingsophør (TTD) er baseret på ansøgers upublicerede Kaplan Meier data fra ITT-populationen i GLOW-studiet [6], da ansøger oplyser at der ikke er TTD-data tilgængeligt fra den integreret analyse [18].

Ansøger har estimeret separate fittede modeller for hver arm, da forudsætningerne for en samlet model ikke vurderes opfyldt. For at ekstrapolere det observerede TTD-data for zolbetuximab + kemoterapi og placebo + kemoterapi har ansøger testet syv standard parametriske fordelinger, se bilag 9.10.3. På baggrund af statistisk fit og visuel inspektion af de ekstrapolerede kurver samt udglattede hazard-funktioner, vælger ansøger at anvende en gamma fordeling til at esktrapolere begge arme.

Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for TTD
Ansøger vælger at tage udgangspunkt i GLOW-studiet til bestemmelse af TTD, da det anvendte kemoterapiregime er CAPOX. Medicinrådet vurderer, at det er rimeligt at antage at samtlige patienter får CAPOX. I dansk klinisk praksis bruges FOLFOX kun undtagelsesvist til patienter i dårlig almentilstand der fx har synkebesvær, og som oftest vil være udelukket fra behandling med krav til performance status.

For zolbetuximab-armen vurderer Medicinrådet, at alle fordelinger giver relativt høje estimater og muligvis overestimerer TTD i forhold til, hvad der kan forventes i dansk klinisk praksis. Derfor vælges en eksponentiel fordeling, da denne giver den korteste behandlingsvarighed. Da der er betydelig usikkerhed omkring behandlingsvarigheden, udføres en følsomhedsanalyse, hvor lægemiddelomkostningerne for zolbetuximab-armen reduceres med en arbitrær værdi på 10 %, se afsnit 4.5.2.

For placebo-armen fastholder Medicinrådet ansøgers valg af gamma-fordeling, selvom flere fordelinger ligger tæt på hinanden (Figur 13). Der udføres ikke følsomhedsanalyser, da der ikke er en alternativ fordeling, som oplagt kan anvendes i stedet. Medicinrådet bemærker, at den valgte kurve ikke giver det bedste fit til de observerede data, men er valgt ud fra klinisk plausibilitet i dansk kontekst, da det vurderes, at ansøgers model overvurderer behandlingsvarigheden.



Figur 13. De observerede og ekstrapolerede kurver for TTD for behandling med zolbetuximab + kemoterapi og placebo + kemoterapi

Tabel 22 viser den gennemsnitlige behandlingsvarighed og tid i helbredsstadierne PF, PD og OS i Medicinrådets analyse. Medicinrådet vurderer, at det er klinisk plausibelt, at patienter ophører behandling, f.eks. på grund af toksicitet, men stadig forbliver progressionsfri, hvorfor tid i PF-stadiet er længere end behandlingsvarigheden.

Tabel 22. Modelleret gennemsnitlig behandlingsvarighed og tid i helbredsstadierne PF, PD og OS

	Behandlingsvarighed, år [måneder]	PF, år [måneder]	PD, år [måneder]	OS, år [måneder]
Zolbetuximab + kemoterapi	0,6 [7,6]	1,3 [16,0]	0,5 [5,8]	1,8 [21,7]
Placebo + kemoterapi	0,5 [6,0]	1,0 [11,6]	0,5 [6,0]	1,5 [17,6]

Note: Progressionsfri (PF), progredieret (PD), samlede overlevelse (OS).

4.3 Omkostninger

I cost-utility analysen inkluderer Medicinrådet lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, monitoreringsomkostninger, bivirkningsomkostninger, omkostninger til efterfølgende behandling og patientomkostninger. Ansøger har derudover inkluderet omkostninger til diagnosticering af patienter i behandling med zolbetuximab.

I omkostningsminimeringsanalysen inkluderer Medicinrådet lægemiddelomkostninger, patientomkostninger og omkostninger til diagnosticering. Omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer er ikke inkluderet, da anvendelse af zolbetuximab + kemoterapi i førstelinjebehandling ikke forventes at påvirke behandlingsvalg eller omkostninger for senere behandlingslinjer.

4.3.1 Lægemiddelomkostninger

Cost-utility-analysen

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP).

Ansøger har anvendt doser for zolbetuximab og CAPOX som angivet i Tabel 23, hvor interventionsarmen tilskrives omkostninger til zolbetuximab i kombination med CAPOX og komparatorarmen består at CAPOX alene.

Doseringen af zolbetuximab og CAPOX er baseret på patienternes BSA (*body surface area*). Ansøger estimerer BSA ud fra de observerede værdier i SPOTLIGHT-studiet, da denne population havde en større andel kaukasiske patienter sammenlignet med GLOW-studiet, se Tabel 3. For at tilpasse estimatet til dansk klinisk praksis beregnes

BSA som et vægtet gennemsnit baseret på oprindelsessfordelingen i Danmark: 4,5 % med asiatisk oprindelse og 95,5 % med ikke-asiatisk oprindelse [36]. Den vægtede gennemsnitlige BSA estimeres til 1,81.

Ansøger antager, at man ikke kan dele hætteglas ved administrationen af zolbetuximab, og inkluderer derfor lægemiddespild. Omvendt antager ansøger, at der ikke vil være lægemidelspild forbundet med administrationen af CAPOX, da det er muligt at dele hætteglas mellem patienterne.

For zolbetuximab antager ansøger en RDI på 99 % som et udtryk for pauseringer af behandlingen på baggrund af data fra den integrerede analyse af GLOW og SPOTLIGHT. Ansøger antager, at der ikke er dosisreduktion ifm. behandlingen af zolbetuximab, da dosisreduktion ikke var tilladt i studiet. For behandling med CAPOX antager ansøger en RDI på 95 % for oxaplatin og 83 % for capecitabin pba. data fra GLOW-studiet.

Behandlingslængderne for patienterne i de to behandlingsarme fremgår af Tabel 22.

Tabel 23. Lægemiddelomkostninger (SAIP) og dosis i cost-utility analysen for patienter med PD-L1 CPS < 5

		Dosis pr. administration	Administrations-frekvens	RDI	Pris pr. administration [DKK]
Zolbetuximab + kemoterapi (CAPOX)	Zolbetuxi-mab	800 mg/m^2 + 600 mg/m^2	Hver 3. uge	99 %	Loading: [redacted] Vedligeholdelse: [redacted]
	Oxaplatin	130 mg/m^2	Hver 3. uge (i alt 9 cyklusser)	95 %	[redacted]
	Capecitabin	1.000 mg/m^2	Én gang dagligt i 14 dage pr. 3-ugers cyklus	83 %	[redacted]
Kemoterapi alene (CAPOX)	Oxaplatin	130 mg/m^2	Hver 3. uge (i alt 9 cyklusser)	95 %	[redacted]
	Capecitabin	1.000 mg/m^2	Én gang dagligt i 14 dage pr. 3-ugers cyklus	83 %	[redacted]

Omkostningsminimeringsanalysen

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP).

Zolbetuximab administreres i en loading dose på 800 mg/m² efterfulgt af 600 mg/m² hver 3. uge ud fra den vægtede gennemsnitlige BSA på 1,81. Pembrolizumab

administreres i en dose på 2 mg/kg hver 3. uge, og nivolumab administreres i en dose på 4,5 mg/kg hver 3. uge, som begge beregnes ud fra den gennemsnitlige kropsvægt på 68 kg fra CheckMate 649-studiet.

Ansøger antager en RDI på 99 % for zolbetuximab som et udtryk for pauseringer af behandlingen på baggrund af data fra den integrerede analyse, og antager en RDI på 100 % for både pembrolizumab og nivolumab. Lægmiddelspild er inkluderet for alle tre lægemidler ved at runde den beregnede dosis op til det nærmeste hele antal hætteglas. For nivolumab beregnes lægemiddelomkostningen pr. administration ved at finde den billigste kombination af hætteglas. Det samlede antal administrationer er baseret på behandlingsfrekvens og -længde, som er ens for alle tre behandlinger (se afsnit 4.1 og Tabel 22).

Tabel 24. Lægemiddelomkostninger (SAIP) og dosis i omkostningsminimeringsanalysen for patienter med PD-L1 CPS ≥ 5

	Dosis pr. administration	Administra-tionsfrekvens	RDI [%]	Antal administra-tioner i alt	Pris pr. administration [DKK]
Zolbetuximab	800 mg/m^2 + 600 mg/m^2	Hver 3. uge	99	11,0	[redacted]
Pembrolizumab	2 mg/kg	Hver 3. uge	100	11,0	[redacted]
Nivolumab	4,5 mg/kg	Hver 3. uge	100	11,0	[redacted]

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger
Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende opgørelse af lægemiddelomkostninger i CUA'en.

I OMA'en vurderer Medicinrådet, at der ikke er lægemiddelspild ved administration af pembrolizumab og nivolumab, da hætteglas kan deles mellem patienter. Omvendt vurderer Medicinrådet, at lægemiddelspild for zolbetuximab er rimelig, da der ikke er de samme stordriftsfordele som for pembrolizumab og nivolumab, hvor andre patienter kan overtage doser ved patientfrafald. Derudover vurderes den anvendte RDI på 100 % for pembrolizumab og nivolumab at være højt sat. På baggrund af data fra CheckMate 649 justeres RDI til [redacted] % for begge lægemidler i hovedanalysen. For zolbetuximab vurderer Medicinrådet, at den anvendte RDI på 99 %, som bygger på data fra SPOTLIGHT og GLOW, muligvis vil være lavere i dansk klinisk praksis. Derfor gennemføres en følsomhedsanalyse i både CUA'en og OMA'en med en RDI på [redacted] % for zolbetuximab (se afsnit 4.5.2).

Medicinrådet vurderer desuden, at både pembrolizumab og nivolumab anvendes med fast dosering. For nivolumab justeres doseringen til at være vægtbaseret op til 80 kg, hvorefter en fast dosis på 360 mg hver 3. uge anvendes. For pembrolizumab anvendes vægtbaseret dosering op til 100 kg, hvorefter en fast dosis på 200 mg hver 3. uge anvendes. Baseret på en gennemsnitlig kropsvægt på 68 kg (SD = 16) fra

CheckMate 649 svarer dette til en gennemsnitlig dosis på ca. 296 mg for nivolumab og 136 mg for pembrolizumab pr. administration.

Medicinrådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 25.

Tabel 25. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinrådets hovedanalyse (oktober, 2025)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Zolbetuximab	20 mg/ml	100 mg	[redacted]	Amgros
Oxaplatin	5 mg/ml	40 ml	[redacted]	Amgros
Capecitabin	500 mg	120 stk.	[redacted]	Amgros
Pembrolizumab	25 mg/ml	4 ml	[redacted]	Amgros
Nivolumab	10 mg/ml	12 ml	[redacted]	Amgros

4.3.2 Lægemiddelomkostninger til co-administration

Ansøger inkluderer antiemetisk profylakse som en del af co-administreret medicin. Der anvendes fire risikoniveauer: lav, moderat lav, moderat høj og høj. Kemoterapi alene eller i kombination med pembrolizumab eller nivolumab klassificeres som moderat lav risiko (niveau 2), mens kombinationen af zolbetuximab med CAPOX antages at medføre ét niveau højere risiko (niveau 3).

I cost-utility analysen tilføjes antiemetiske omkostninger til alle patienter afhængigt af risikoniveau. I omkostningsminimeringsanalysen tilføjes kun den ekstra omkostning til zolbetuximab-armen, da de øvrige lægemidler er identiske. Se nedenstående Tabel 26 for oversigt over risikoniveauer og tilhørende behandlingsregimer.

Tabel 26. Antiemetisk behandling og omkostninger pr. risikoniveau (SAIP)

	Lægemiddel	Dosis	Pris pr. administration	Total pris pr. administration af regime
1. 5-HT3	Ondansetron	20mg + 8 mg x 4	[redacted]	[redacted]
2. 5-HT3+DEX	Dexamethason	12 mg + 8 mg x 4	[redacted]	[redacted]
3. 5-HT3+DEX+NK1	Aprepitant	125 mg + 80 mg x 2	[redacted]	[redacted]
4. 5-HT3+DEX+NK1+OLZ	Olanzapin	5 mg x 3	[redacted]	[redacted]

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger til co-administration
Medicinrådet vurderer, at patienter med risikoniveau 3 i dansk klinisk praksis typisk vil modtage NEPA (Akynzeo), som er en kombination af palonosetron og netupitant (HT3 + NK1), samt steroid (prednisolon). Derudover gives ofte olanzapin som tillæg ved senkvalme. Dette svarer til det fulde regime i niveau 4 i Tabel 26.

Da Medicinrådet vurderer, at forskellen i antiemetisk behandling ikke har væsentlig betydning for resultaterne, anvendes ansøgers antagelser i analyserne.

4.3.3 Administrationsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger forbundet med administration af lægemidler der kræver intravenøs infusion på hospitalet. Til at estimere enhedsomkostningen forbundet med én administration anvender ansøger en DRG-takst på 1.561 DKK (DRG 2024: 06MA98).

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger
Medicinrådet bemærker, at den anvendte DRG-takst er en gennemsnitsbetragtning, som ikke tager højde for variationer i infusionsvarighed mellem kemoterapi og mellem hhv. nivolumab og pembrolizumab. Denne forskel i administrationstid indgår dog i analysen under patientomkostninger (se afsnit 4.3.7), hvor der er tilskrevet flere timer til zolbetuximab. Medicinrådet vurderer, at usikkerheden forbundet med brugen af DRG-taksten har minimal betydning for de samlede resultater, og anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med administration.

4.3.4 Monitoreringsomkostninger

Ansøger antager, at der er forskel i monitorering mellem patienter, der er progressionsfri, og patienter, der er progredieret, men at monitoreringen er ens uanset behandlingsarm. Monitoreringen består af CT-scanning, ambulant besøg og ambulant besøg hos en sygeplejerske af 30 min varighed. Ansøger anvender enhedsomkostninger samt timeløn for en sygeplejerske på 464 DKK, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger. De anvendte enhedsomkostninger fremgår af nedenstående Tabel 27.

Tabel 27. Omkostninger til monitorering anvendt i ansøgers hovedanalyse

	Aktivitet	Frekvens	Enhedsomkostning [DKK]
PF-stadiet	CT-skanning	Hver 2. måned	2,021
	Ambulant besøg	Hver måned	1,561
	Ambulant besøg hos en sygeplejerske	Hver 2. uge	245
PD-stadiet	CT-skanning	Hver 6. måned	2,021
	Ambulant besøg	Hver 6. måned	1,561

Dette svarer til en samlet monitoreringsomkostning på 36.726 DKK pr. patient pr. år i PF-stadiet og 7.164 DKK pr. patient pr. år i PD-stadiet.

Medicinrådets vurdering af monitoreringsomkostninger
Medicinrådet vurderer, at monitoreringen i PF-stadiet i dansk klinisk praksis typisk består af CT-skanning og ambulant besøg hver 3. måned, som afholdes på forskellige tidspunkter. Besøg hos sygeplejerske udelades. I PD-stadiet vurderes det, at patienter skal til CT-skanning og ambulant besøg, og at disse afholdes samtidigt hver 9. uge.

De anvendte frekvenser og enhedsomkostninger fremgår af Tabel 28.

Tabel 28. Omkostninger til monitorering anvendt i Medicinrådets hovedanalyse

	Aktivitet	Frekvens	Enhedsomkostning [DKK]
PF-stadiet	CT-skanning	Hver 3. måned	2,021
	Ambulant besøg	Hver 3. måned	1,561
PD-stadiet	Ambulant besøg + CT-skanning	Hver 9. uge	2,021

4.3.5 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med bivirkninger ved behandling med henholdsvis zolbetuximab + kemoterapi og kemoterapi alene. Ansøger anvender de rapporterede frekvenser for bivirkninger af grad ≥ 3 fra den integreret analyse med incidens ≥ 5 %.

Ansøger estimerer bivirkningsomkostninger på baggrund af DRG-takster, se Tabel 29.

Tabel 29. Omkostninger til bivirkninger anvendt i ansøgers hovedanalyse

	Zolbetuximab + kemoterapi [%]	Kemoterapi [%]	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Neutropeni	18,2	13,7	2.111	DRG 2024: 16MA98
Nedsat antal neutrofile granulocytter	17,8	17,6	2.111	DRG 2024: 16MA98
Opkast	14,3	4,7	7.818	DRG 2024: 06MA11

	Zolbetuximab + kemoterapi [%]	Kemoterapi [%]	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Kvalme	12,6	4,6	7.818	DRG 2024: 06MA11
Anæmi	9,6	10,2	2.111	DRG 2024: 06MA98
Nedsat appetit	6,2	2,5	1.847	DRG 2024: 10MA98
Hypokaliæmi	5,6	4,9	1.847	DRG 2024: 10MA98
Asteni	5,1	1,9	1.561	DRG 2024: 06MA98
Diarré	5,1	5,1	7.818	DRG 2024: 06MA11

Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger
Medicinrådet vurderer, at der er usikkerhed forbundet med de anvendte enhedsomkostninger til bivirkninger, da de fleste bivirkninger af grad ≥ 3 ikke nødvendigvis vil kræve indlæggelse i dansk klinisk praksis. Dog vurderes det, at kvalme og opkast i enkelte tilfælde kan medføre indlæggelse. På trods af denne usikkerhed anvendes ansøgers tilgang og antagelser ved estimering af omkostninger forbundet med bivirkninger.

4.3.6 Efterfølgende behandlinger

Efter progression antager ansøger, at [redacted] % af patienterne, der fik zolbetuximab + kemoterapi og [redacted] % af patienterne, der fik kemoterapi alene, modtager efterfølgende behandling. Andelene er baseret på den integrerede analyse.

Ansøger antager, at førstelinjebehandling med henholdsvis zolbetuximab + kemoterapi og kemoterapi alene ikke har indflydelse på den efterfølgende behandling. Omkostninger til efterfølgende behandling er derfor modelleret som en engangsomkostning ved progression, svarende til 10 ugers behandling med docetaxel 75 mg/m² hver 3. uge, baseret på den vægtede gennemsnitlige BSA på 1,81.

Docetaxel administreres intravenøst med en RDI på 100 %, og ansøger antager, at hætteglas kan deles. Der tilføjes omkostninger til ambulant besøg for hver administration som ganges med det gennemsnitligt antal infusioner pr. uge og behandlingsvarigheden.

Den samlede omkostning pr. patient, der modtager efterfølgende behandling, er beregnet til 9.263 DKK. Når dette vægtes med andelen af patienter, der modtager behandling, bliver den gennemsnitlige omkostning pr. progression 6.149 DKK for

patienter i zolbetuximab + kemoterapi-armen og 6.889 DKK for patienter i kemoterapi-armen.

Medicinrådets vurdering af efterfølgende behandlinger
Medicinrådet vurderer, at det er lavt sat med kun 10 ugers efterfølgende behandling med docetaxel. I dansk klinisk praksis vil patienter typisk modtage op til 18 ugers behandling, svarende til ca. seks serier. Derudover vurderes det, at den anvendte RDI på 100 % er højt sat, og ændres derfor til 75 % i Medicinrådets analyse.

Medicinrådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 30.

Tabel 30. Lægemiddelpriser til efterfølgende behandling anvendt i Medicinrådets hovedanalyse (oktober, 2025)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Docetaxel	20 mg/ml	8 ml	[redacted]	Amgros

4.3.7 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet og inkluderer patientens effektive tid på hospitalet og transporttid. Der er ikke inkluderet patientomkostninger i forbindelse med bivirkninger.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 188 DKK pr. time og transportomkostninger på 140 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger. Ansøger antager, at administrationen af zolbetuximab + kemoterapi tager 5 timer og kemoterapi alene eller i kombination med nivolumab og pembrolizumab tager 2 timer. Den længere administrationstid på 3 timer for patienter som behandles med zolbetuximab + kemoterapi er baseret på den gennemsnitlige observeret administrationstid som fremgår af EPAR [1] i den integreret analysen. Monitoreringsaktiviteterne CT-scanning og ambulant behandling antages hver at tage 1 time og ambulant besøg med en sygeplejerske antages at tage 0,5 time.

I CUA'en er patientomkostninger i forbindelse med administration inkluderet ved hver administration. Patientomkostninger relateret til monitoreringsbesøg er beregnet og fordelt på helbredsstadierne PF og PD.

I OMA'en udelades patientomkostninger i forbindelse med monitoreringsbesøg, da det antages at være ens for alle tre lægemidler. Derfor inkluderes kun patientomkostninger relateret til det samlede antal administrationer (se Tabel 24).

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger
Medicinrådet vurderer, at den estimerede patienttid til administration af kemoterapi alene er sat for højt. I dansk klinisk praksis vurderes

administrationstiden til én time, og administrationstiden for zolbetuximab + kemoterapi justeres derfor tilsvarende til 4 timer i begge analyser. I OMA'en fastholdes administrationstiden på 2 timer for kemoterapi i kombination med nivolumab og pembrolizumab, da vi ikke antager, at disse administreres samtidig. Derudover vurderes det, at CT-skanning og ambulant besøg hos læge hver især tager ca. 30 minutter, og at ambulant besøg hos sygeplejerske ikke bør inkluderes, jf. afsnit 4.3.4.

4.3.8 Diagnostiske omkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til CLDN18.2-test for patienter, der skal opstarte behandling med zolbetuximab, da det er en forudsætning for at kunne initiere behandling.

Testomkostningen er inkluderet i begge modeller som en gennemsnitlig omkostning pr. patient og beregnet som enhedsomkostningen divideret med prævalensen af CLDN18.2 blandt patienter med HER2-negativ sygdom. Blandt patienter screenet i GLOW- [6] og SPOTLIGHT-studierne [7] var 38,4 % CLDN18.2-positive, se afsnit 1.2.1. Enhedsomkostningen for et testkit er [redacted] DKK, og den gennemsnitlige omkostning pr. positive patient beregner ansøger til [redacted] DKK.

Medicinrådets vurdering af diagnostiske omkostninger
Medicinrådet anvender ansøgers tilgang til opgørelse af diagnostiske omkostninger, men bemærker, at det kan være nødvendigt at teste lidt flere patienter end forudsat af ansøger. Dette skyldes, at det formentligt bliver praksis at teste for CLDN18.2 samtidig med PD-L1 og HER2-status. HER2-positive patienter vil derfor også blive testet for CLDN18.2, men efterfølgende frasorteres, da de ikke er kandidater til behandling med zolbetuximab. Som følge heraf vil de gennemsnitlige omkostninger pr. CLDN18.2-positiv patient i dansk klinisk praksis muligvis være lidt højere end ansøger har estimeret, men en ændring af dette vil have minimal indflydelse på analysens resultater.

4.4 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige cost-utility analyse og omkostningsminimeringsanalyse, disse fremgår af Tabel 31 og Tabel 32.

Tabel 31. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets cost-utility analyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Parametriske funktioner for PFS	Zolbetuximab + kemoterapi: Log-logistisk Placebo + kemoterapi: Log-logistisk	Zolbetuximab + kemoterapi: Weibull Placebo + kemoterapi: Gompertz	Afsnit 2.3.1.2

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Parametriske funktioner for TTD	Zolbetuximab + kemoterapi: Gamma	Zolbetuximab + kemoterapi: Eksponentiel	Afsnit 4.2.3
Nytteværdi	Deskriptiv	Mixed-effekt model	Afsnit 3.2.5
Opstartsalder og tidshorisont	Opstartsalder: 58,5 år Tidshorisont: 40 år	Opstartsalder: 65 år Tidshorisont: 35 år	Afsnit 4.1
Monitorering	PF-stadiet: CT-skanning hver 2. måned, ambulant besøg hver måned og ambulant besøg hos en sygeplejerske hver 2. uge PD-stadiet: CT-skanning og ambulant besøg hver 6. måned	PF-stadiet: CT-skanning og ambulant besøg hver 3. måned PD-stadiet: CT-skanning + ambulant besøg hver 9. uge	Afsnit 4.3.4
Monitoreringstid	CT-skanning: 1 time Ambulant besøg: 1 time	CT-skanning: 30 min Ambulant besøg: 30 min	Afsnit 4.3.7
Administrationstid	Zolbetuximab + kemoterapi: 5 timer Placebo + kemoterapi: 2 timer	Zolbetuximab + kemoterapi: 4 timer Placebo + kemoterapi: 1 time	Afsnit 4.3.7
Efterfølgende behandling	Behandlingsvarighed: 10 uger RDI: 100 %	Behandlingsvarighed: 18 uger RDI: 75 %	Afsnit 4.3.6

Tabel 32. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets omkostningsminimeringsanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Lægemiddelspild	Inkluderer lægemiddelspild for nivolumab og pembrolizumab	Ekskluderer lægemiddelspild for nivolumab og pembrolizumab	Afsnit 4.3.1
Dosering	Vægtbaseret for nivolumab og pembrolizumab	Nivolumab: Vægtbaseret op til 80	Afsnit 4.3.1

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
		kg, hvorefter dosis er fastlagt på 360 mg. Pembrolizumab: Vægtbaseret op til 100 kg, hvorefter dosis er fastlagt på 200 mg.	
RDI	Nivolumab: 100 % Pembrolizumab: 100 %	Nivolumab: [redacted] % Pembrolizumab: [redacted] %	Afsnit 4.3.1
Administrationstid	Zolbetuximab + kemoterapi: 5 timer	Zolbetuximab + kemoterapi: 4 timer	Afsnit 4.3.7

4.5 Resultater

4.5.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyser

I Medicinrådets cost-utility analyse for scenarie 1 for patienter med PD-L1 CPS < 5 estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient til 0,6 QALY (0,7 leveår), mens de inkrementelle omkostninger er ca. [redacted] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [redacted] DKK pr. QALY. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 500.000 DKK, mens ICER er ca. 885.000 DKK pr. QALY (Tabel 33).

I Medicinrådets cost-utility analyse for scenarie 2 for patienter med PD-L1 CPS < 5 estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient til 0,3 QALY (0,3 leveår), mens de inkrementelle omkostninger er ca. [redacted] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [redacted]DKK pr. QALY. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 495.000 DKK, mens ICER er ca. 1.825.000 DKK pr. QALY (Tabel 34).

I begge scenarier er de inkrementelle omkostninger primært drevet af lægemiddelomkostninger for zolbetuximab, se Tabel 25. QALY-gevinsten er drevet af, at patienter i behandling med zolbetuximab tilbringer længere tid i PF-stadiet og en samlet leveårsgevinst.

Scenarie 2 er dyrere end scenarie 1, men forskellen i de inkrementelle omkostninger er relativt lille på ca. [redacted] DKK. Denne forskel skyldes monitoreringsomkostninger og patientomkostninger, da patienter i scenarie 1 lever længere og dermed har flere monitoreringsbesøg på hospitalet (se Tabel 28 og afsnit 4.3.7). Den store forskel i ICER mellem scenarierne drives primært af, at patienter i scenarie 1 tilbringer længere tid i PD-stadiet og en samlet leveårsgevinst, hvilket giver en højere QALY-gevinst sammenlignet med scenarie 2 (Tabel 33 og Tabel 34).

Tabel 33. Resultatet af Medicinrådets cost-utility analyse for scenarie 1, patienter med PD-L1 CPS < 5, diskonterede tal

	Zolbetuximab + kemoterapi	Kemoterapi	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Administrationsomkostninger	17.863	9.738	8.125
Monitoreringsomkostninger	28.856	19.455	9.400
Bivirkningsomkostninger	3.753	2.171	1.582
Efterfølgende behandling	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Patientomkostninger	12.183	4.502	7.681
Diagnostiske omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale leveår	2,1	1,4	0,7
Totale QALY	**1,74**	**1,17**	**0,57**
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		**Beregnet med AIP: 701.914 DKK** **Beregnet med SAIP: [redacted] DKK**	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		**Beregnet med AIP: 883.224 DKK** **Beregnet med SAIP: [redacted] DKK**	

Tabel 34. Resultatet af Medicinrådets cost-utility analyse for scenarie 2, patienter med PD-L1 CPS < 5, diskonterede tal

	Zolbetuximab + kemoterapi	Kemoterapi	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Administrationsomkostninger	17.863	9.738	8.125
Monitoreringsomkostninger	24.054	19.455	4.599
Bivirkningsomkostninger	3.753	2.171	1.582

	Zolbetuximab + kemoterapi	Kemoterapi	Forskel
Efterfølgende behandling	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Patientomkostninger	11.627	4.502	7.125
Diagnostiske omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale leveår	1,7	1,4	0,3
Totale QALY	**1,44**	**1,17**	**0,27**

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	**Beregnet med AIP: 1.563.391 DKK** **Beregnet med SAIP: [redacted] DKK**
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	**Beregnet med AIP: 1.825.103 DKK** **Beregnet med SAIP: [redacted] DKK**

Resultaterne af Medicinrådets omkostningsminimeringsanalyse for patienter med PD-L1 CPS ≥ 5 er præsenteret i Tabel 35. Medicinrådet estimerer, at de inkrementelle omkostninger mellem zolbetuximab og hhv. nivolumab og pembrolizumab er ca. [redacted] DKK og [redacted] DKK. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger ca. 195.000 DKK og 155.000 DKK. De inkrementelle omkostninger er drevet af lægemiddelomkostninger til zolbetuximab.

Tabel 35. Resultatet af Medicinrådets omkostningsminimeringsanalyse for patienter med PD-L1 CPS ≥ 5, diskonterede tal

	Zolbetuximab	Nivolumab	Forskel	Pembrolizumab	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Administrationsomkostninger	17.171	17.171	0	17.171	0
Co-administration	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Patientomkostninger	9.812	5.676	4.136	5.676	4.136

	Zolbetuximab	Nivolumab	Forskel	Pembrolizumab	Forskel
Diagnostiske omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

4.5.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser
I cost-utility-analysen for patienter med PD-L1 CPS < 5, hvor zolbetuximab + kemoterapi sammenlignes med kemoterapi alene udfører Medicinrådet en række deterministiske følsomhedsanalyser, hvor den samlede overlevelse modelleres med forskellige parametriske fordelinger. Det skyldes usikkerhed vedr. antallet af langtidsoverlevere i komparatorarmen i den integreret analyse. Følsomhedsanalyserne forventes delvist at afspejle den strukturelle usikkerhed, der er forbundet med valg af ekstrapoleringsmodel og fremskrivning af OS-data.

I scenarie 1 er resultaterne følsomme over for de stadiespecifikke nytteværdier. En reduktion på 5 % medfører et fald i QALY-gevinsten fra 0,57 til 0,54, hvilket øger ICER med ca. [redacted] DKK. Derudover falder ICER ved nedjustering af lægemiddelomkostninger med 10 % (ca. [redacted] DKK) og ved reduktion af RDI til [redacted] % for zolbetuximab (ca. [redacted] DKK) (se Tabel 36).

I scenarie 2 er resultaterne følsomme over for andelen af langtidsoverlevere i kemoterapi-armen. ICER falder med ca. [redacted] DKK ved flere langtidsoverlevere. Ændringen skyldes primært en stigning i QALY-gevinsten fra 0,27 til 0,29. ICER stiger også med ca. [redacted] DKK, når de stadiespecifikke nytteværdier reduceres med 5 %, da ændringen medfører et fald i QALY-gevinsten fra 0,27 til 0,26. Derudover falder ICER ved nedjustering af lægemiddelomkostninger med 10 % (ca. [redacted] DKK) og ved reduktion af RDI til [redacted] % for zolbetuximab (ca. [redacted] DKK) (se Tabel 39).

I omkostningsminimeringsanalysen for patienter med PD-L1 CPS ≥ 5, hvor zolbetuximab sammenlignes med hhv. nivolumab og pembrolizumab, udfører Medicinrådet en følsomhedsanalyse, hvor RDI'en for zolbetuximab nedjusteres til [redacted] %. Her ses, at de inkrementelle omkostninger falder med ca. [redacted] DKK for begge sammenligninger (se Tabel 38).

Tabel 36. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyser i cost-utility analysen for scenarie 1 for patienter med PD-L1 CPS < 5, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen), DKK
Resultatet af cost-utility analysen			**0,57**	[redacted]	[redacted]
Parametriske funktion for OS	Placebo + kemoterapi: Generaliseret Gamma-fordeling i stedet for Gamma	Se afsnit 2.3.1.4	0,56	[redacted]	[redacted]
Parametriske funktion for OS	Placebo + kemoterapi: Gompertz-fordeling i stedet for Gamma	Se afsnit 2.3.1.4	0,59	[redacted]	[redacted]
Stadiespecifikke nytteværdier	Nedjusteres med 5 %	Se afsnit 3.2.5	0,54	[redacted]	[redacted]
Lægemiddelomkostninger	Nedjusteres med 10 %	Se afsnit 4.2.3	0,57	[redacted]	[redacted]
RDI	[redacted] % i stedet for 99 % for zolbetuximab	Se afsnit 4.3.1	0,57	[redacted]	[redacted]

Tabel 37. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyser i cost-utility analysen for scenarie 2 for patienter med PD-L1 CPS < 5, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen), DKK
Resultatet af cost-utility analysen			**0,27**	[redacted]	[redacted]
Parametriske funktion for OS	Placebo + kemoterapi: Generaliseret Gamma-fordeling i stedet for Gamma	Se afsnit 2.3.1.4	0,27	[redacted]	[redacted]
Parametriske funktion for OS	Placebo + kemoterapi: Gompertz-fordeling i stedet for Gamma	Se afsnit 2.3.1.4	0,29	[redacted]	[redacted]
Stadiespecifikke nytteværdier	Nedjusteres med 5 %	Se afsnit 3.2.5	0,26	[redacted]	[redacted]
Lægemiddelomkostninger	Nedjusteres med 10 %	Se afsnit 4.2.3	0,27	[redacted]	[redacted]
RDI	[redacted] % i stedet for 99 % for zolbetuximab	Se afsnit 4.3.1	0,27	[redacted]	[redacted]

Tabel 38. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse i omkostningsminimeringsanalysen, DKK

	Følsom-heds-analyse	Rationale	Inkrementelle omkostninger for zolbetuximab vs. nivolumab (+/- absolut forskel fra hovedanalysen), DKK	Inkrementelle omkostninger for zolbetuximab vs. pembrolizumab (+/- absolut forskel fra hovedanalysen), DKK
Resultatet af omkostnings-minimerings-analysen			[redacted]	[redacted]
RDI	[redacted] % i stedet for 99 % for zolbetuximab	Se afsnit 4.3.1	[redacted]	[redacted]

Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA) til at beskrive den samlede parameterusikkerhed. I en PSA gives hver modelparameter, der kan være behæftet med usikkerhed, en plausibel fordeling fremfor et punktestimat. Herefter simuleres den sundhedsøkonomiske model (CUA'en) et stort antal gange, hvor der i hver simulering trækkes en ny værdi fra modelparametrenes fordelinger. Dette resulterer i en ny ICER ved hver simulering, og således kan den samlede parameterusikkerhed vises som en sky af værdier for forholdet mellem inkrementelle omkostninger og QALY-gevinst.

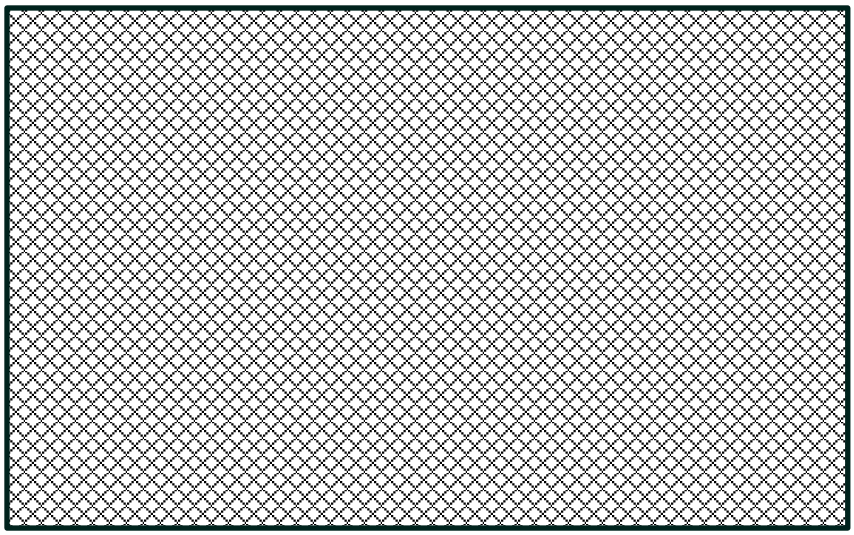
I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet centrale parametre som helbredsrelateret livskvalitet, antallet af doser samt parametrene der anvendes til ekstrapoleringerne af overlevelse, progressionsfri overlevelse og behandlingslængde.

Figur 14 viser resultaterne af PSA'en baseret på Medicinrådets cost-utility analyse. Resultaterne viser, at usikkerheden forbundet med de inkluderede parametre påvirker primært de inkrementelle QALY-gevinster. For scenarie 1 ligger de inkrementelle QALY-gevinster primært mellem 0,4 og 0,8, mens de for scenarie 2 ligger mellem 0,1 og 0,4.

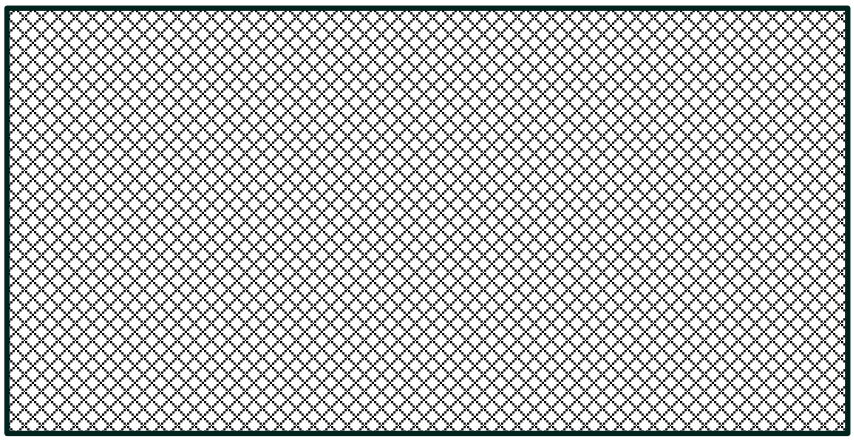
Figur 15 præsenterer sandsynligheden for, at zolbetuximab + kemoterapi vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed (inkrementelle omkostninger per QALY) baseret på resultatet af PSA'en.

I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at PSA'en udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimaterne. Analysen adresserer

ikke strukturelle usikkerheder som valg af parametrisk fordeling til ekstrapolering. Da disse antagelser kan have betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, bør resultaterne af PSA'en ses i sammenhæng med de deterministiske følsomhedsanalyser og de øvrigt beskrevne usikkerheder.



Figur 14. Medicinrådets probabilistiske følsomhedsanalyse for sammenligningen mellem zolbetuximab + kemoterapi og placebo + kemoterapi i scenarie 1 og scenarie 2



Figur 15. Forhold mellem betalingsvillighed (inkrementelle omkostninger pr. QALY) og sandsynlighed for, at zolbetuximab + kemoterapi er omkostningseffektiv i scenarie 1 og scenarie 2

4.6 Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse

Tabel 39 opsummerer de væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse. Uddybende beskrivelser findes i de respektive afsnit angivet i tabellen, mens eventuelle følsomhedsanalyser fremgår af afsnit 4.5.2.

Tabel 39. Opsummering af de væsentligste usikkerheder i cost-utility analysen og omkostningsminimeringsanalysen

Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
Cost-utility analysen, patienter med PD-L1 CPS < 5		
Strukturelt		
Patientpopulationerne i SPOTLIGHT og GLOW adskiller sig fra danske patienter Afsnit 2.2.1	En større andel danske patienter har tumor i mavemunden. Subgruppeanalyser indikerer at effekten på OS og PFS af zolbetuximab + kemoterapi er mindre end for patienter med tumorer i mavesækken.	Effekten af zolbetuximab + kemoterapi er potentielt overvurderet. Kan ikke undersøges.
Valg af parametrisk fordeling til fremskrivning af OS i både zolbetuximab-armen og kemoterapi-armen Afsnit 2.3.1.4	Der er betydelig usikkerhed i modellens hale, hvor der er få patienter tilbage, og resultaterne er derfor særligt usikre.	For zolbetuximab-armen håndteres usikkerheden ved at opstille to lige plausible scenarier med forskellige antagelser om andelen af langtidsoverlevere. ICER er ca. [redacted] DKK i scenarie 1 og ca. [redacted] DKK i scenarie 2. For kemoterapi-armen undersøges usikkerheden gennem følsomhedsanalyser af OS ved at ændre den model, der anvendes til fremskrivning af OS-data. I scenarie 1 medfører en fordeling, der øger QALY-gevinsten fra 0,27 til 0,29, et fald i ICER på ca. [redacted] DKK. I scenarie 2 medfører en fordeling, der øger QALY-gevinsten fra 0,57 til 0,59, et fald i ICER på ca. [redacted] DKK.
Nytteværdier Afsnit 3.2	De estimerede nytteværdier i både PD- og PF-stadiet virker generelt høje, især i PD-stadiet, hvor flere patientfrafald kan medføre, at nytteværdien er overvurderet.	Undersøgt ved at udføre følsomhedsanalyser, hvor nytteværdierne i PF- og PD-stadiet er nedjusteret med 5 % med en stigning i ICER på ca. [redacted] DKK i scenarie 1 og ca. [redacted] DKK i scenarie 2, da ændringen i begge scenarier medfører et fald i QALY-gevinsten.
Behandlingsvarigheden (TTD) af zolbetuximab	Det er uklart, om de anvendte ekstrapoleringsmodeller afspejler dansk klinisk praksis,	I Medicinrådets to scenarier er valgt den ekstrapoleringsmodel med

Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
Afsnit 4.2.3	hvor behandlingsvarigheden muligvis vil være kortere.	kortest behandlingsvarighed. En følsomhedsanalyse med 10 % reduktion i lægemiddelomkostninger for zolbetuximab viser, at ICER falder med ca. [redacted] DKK i scenarie 1 og ca. [redacted] DKK i scenarie 2.
RDI for zolbetuximab Afsnit 4.3.1	Der er betydelig usikkerhed, da RDI på 99 % virker højt sat og muligvis ikke afspejler klinisk praksis.	En følsomhedsanalyse med nedjustering af RDI til [redacted] % viser, at ICER falder med ca. [redacted] DKK i scenarie 1 og ca. [redacted] DKK i scenarie 2.
Parameter		
Parametre i de valgte ekstrapoleringsmodeller for OS Afsnit 2.3.1.4 og 4.5.2	Der er usikkerhed ved de estimerede parametre i de anvendte ekstrapoleringsmodeller og dermed i ekstrapoleringernes forløb.	Afspejles i probabilistiske følsomhedsanalyser, hvor variationen i simuleringen af QALY-gevinsten spænder mellem 0,1 og 0,8.
Omkostningsminimeringsanalysen, patienter med PD-L1 CPS ≥ 5		
Strukturelt		
Indirekte sammenligning af relativ effekt for OS og PFS med udgangspunkt i studier med forskelle i bl.a. median overlevelse mellem studier (se afsnit 2.3.2)	Den relative effekt er sammenlignet på tværs af studier uden at justere for potentielle effektmodifikatorer. Den mediane OS og PFS er numerisk længere for både intervention og komparator i den integrerede analyse end i CheckMate 649 og KEYNOTE 859. Dette indikerer at der er forskel i patientpopulationerne.	Ukendt betydning. Kan ikke undersøges.
CLDN18.2-status er ikke målt i KEYNOTE-859- og CheckMate 649-studiet (se afsnit 2.1).	Sammenligningen forudsætter, at CLDN18.2-status ikke har betydning for effekt og sikkerhed ved behandling med pembrolizumab og nivolumab. Der er ingen biologiske rationaler for at	Ukendt betydning. Kan ikke undersøges.

Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
	CLDN18.2 ekspression har betydning for effekten af PD-L1 hæmmere, men antagelsen er ikke testet og bidrager til usikkerheden.	
RDI for zolbetuximab Afsnit 4.3.1	Der er betydelig usikkerhed, da RDI på 99 % virker højt sat og muligvis ikke afspejler klinisk praksis.	En følsomhedsanalyse med nedjustering af RDI til [redacted] % (samme niveau som nivolumab og pembrolizumab) viser, at de inkrementelle omkostninger reduceres med ca. [redacted] % sammenlignet med både nivolumab og pembrolizumab.

5. Budgetkonsekvenser

5.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være [redacted] patienter i år 5, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med zolbetuximab (se Tabel 40) .

Ansøger antager, at markedsoptaget af zolbetuximab sammenlignet med kemoterapi alene vil stige gradvist fra [redacted] % i år 1 til [redacted] % i år 5, og at markedsoptaget af zolbetuximab sammenlignet med en PD-(L)1-hæmmer vil stige gradvist fra [redacted] % i år 1 til [redacted] % i år 5.

Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse
Medicinrådet er enigt i ansøgers estimat for patientantal og markedsandel.

Tabel 40. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
			Anbefales		
Zolbetuximab	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
PD-(L)1-hæmmer	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Kemoterapi alene	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
			Anbefales ikke		
Zolbetuximab	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
PD-(L)1-hæmmer	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Kemoterapi alene	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

5.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af zolbetuximab vil resultere i budgetkonsekvenser på [redacted] DKK i scenarie 1 og [redacted] DKK i scenarie 2 i år 5 i cost-utility analysen. Resultatet er præsenteret i Tabel 41 og Tabel 42.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 16,7 mio. DKK i begge scenarier i år 5.

I omkostningsminimeringsanalysen estimerer Medicinrådet, at anvendelse af zolbetuximab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [redacted] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 43. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 5,1 mio. DKK i år 5.

Tabel 41. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser i cost-utility analysen i scenarie 1 for patienter med PD-L1 CPS < 5, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Anbefales ikke	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale budgetkonsekvenser	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabel 42. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser i cost-utility analysen i scenarie 2 for patienter med PD-L1 CPS < 5, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Anbefales ikke	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale budgetkonsekvenser	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabel 43. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser i omkostningsminimeringsanalysen for patienter med PD-L1 CPS ≥ 5, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Anbefales ikke	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale budgetkonsekvenser	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6. Referencer

1. vyloy-epar-product-information_da_2 jan 2025.pdf.

2. Udarbejdet af DECG og Sundkedsvæsenets Kvalitetsinstitut (SundK). Dansk Esophago-Gastrisk Cancer Database (DEGC).

3. Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG). Symptomer på mavesækskræft [internet]. 2021. Tilgængelig fra: https://www.cancer.dk/mavekraeft-kraeft-i-mavesaekken-ventrikelcancer/symptomer/

4. Harris C, Croce B, Munkholm-Larsen S. Esophageal cancer. Ann Cardiothorac Surg. 2017;6(2):190.

5. Sahin U, Koslowski M, Dhaene K, Usener D, Brandenburg G, Seitz G, et al. Claudin-18 Splice Variant 2 Is a Pan-Cancer Target Suitable for Therapeutic Antibody Development. Clin Cancer Res. 2008;14(23):7624–34.

6. Shah MA, Shitara K, Ajani JA, Bang Y-J, Enzinger P, Ilson D, 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):2133–41.

7. Shitara K, Lordick F, Bang Y-J, Enzinger P, Ilson D, Shah MA, et al. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. The Lancet. 2023;401(10389):1655–68.

8. Waters R, Sewastjanow-Silva M, Yamashita K, Abdelhakeem A, Iwata KK, Moran D, et al. Retrospective Study of Claudin 18 Isoform 2 Prevalence and Prognostic Association in Gastric and Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. JCO Precis Oncol. 2024;(8):e2300543.

9. Arnold A, Daum S, von Winterfeld M, Berg E, Hummel M, Rau B, et al. Prognostic impact of Claudin 18.2 in gastric and esophageal adenocarcinomas. Clin Transl Oncol. 2020;22(12):2357–63.

10. Dansk esophagogastrisk cancer gruppe (DECG). Onkologisk behandling af ikke-kurabel cancer i esophagus og ventrikel. 2023.

11. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet. 2021;398(10294):27–40.

12. Moehler M, Xiao H, Blum SI, Elimova E, Cella D, Shitara K, et al. Health-Related Quality of Life With Nivolumab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy in Patients With Advanced Gastric/Gastroesophageal Junction Cancer or Esophageal Adenocarcinoma From CheckMate 649. J Clin Oncol. 2023;41(35):5388–99.

13. Rha SY, Oh D-Y, Yañez P, Bai Y, Ryu M-H, Lee J, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2023;24(11):1181–95.

14. Rha SY, Wyrwicz L, Yanez Weber PE, Bai Y, Ryu M-H, Lee J, et al. KEYNOTE-859: 4.5-year median follow-up of pembrolizumab plus chemotherapy for previously untreated advanced HER2-negative gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma. J Clin Oncol. 2025;43(16_suppl):4036–4036.

15. Chau I, Norman AR, Cunningham D, Oates J, Hawkins R, Iveson T, et al. The impact of primary tumour origins in patients with advanced oesophageal, oesophago–gastric junction and gastric adenocarcinoma—individual patient data from 1775 patients in four randomised controlled trials. Ann Oncol. 2009;20(5):885–91.

16. Shankaran V, Xiao H, Bertwistle D, Zhang Y, You M, Abraham P, et al. A Comparison of Real-World Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Patients Receiving First-Line Therapy for Unresectable Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Versus Esophageal Adenocarcinomas. Adv Ther. 2021;38(1):707–20.

17. Onkologisk behandling af ikke-kurabel cancer i esophagus og ventrikel - DMCG - Danske Multidisciplinære Cancer Grupper [internet]. [citeret 16. oktober 2025]. Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer/kliniske-retningslinjer-opdelt-paa-dmcg/esophagus--cardia--og-ventrikelcancer/onkologisk-behandling-af-non-kurabel-cancer-i-esophagus-gej-og-ventrikel/

18. Shitara K, Shah MA, Lordick F, Van Cutsem E, Ilson DH, Klempner SJ, et al. Zolbetuximab in Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. N Engl J Med. 2024;391(12):1159–62.

19. Okines AFC, Norman AR, McCloud P, Kang Y-K, Cunningham D. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. Ann Oncol. 2009;20(9):1529–34.

20. Freshwater T, Kondic A, Ahamadi M, Li CH, de Greef R, de Alwis D, et al. Evaluation of dosing strategy for pembrolizumab for oncology indications. J Immunother Cancer. 2017;5:43.

21. Gilbar PJ, Davis MR. Dosing of PD-1 and PD-L1 inhibitors: Cost saving initiatives for significantly decreasing associated expenditure. J Oncol Pharm Pract. 2021;27(1):199–204.

22. Zhao X, Suryawanshi S, Hruska M, Feng Y, Wang X, Shen J, et al. Assessment of nivolumab benefit–risk profile of a 240-mg flat dose relative to a 3-mg/kg dosing regimen in patients with advanced tumors. Ann Oncol. 2017;28(8):2002–8.

23. Long GV, Tykodi SS, Schneider JG, Garbe C, Gravis G, Rashford M, et al. Assessment of nivolumab exposure and clinical safety of 480 mg every 4 weeks flat-dosing schedule in patients with cancer. Ann Oncol. 2018;29(11):2208–13.

24. Medicinrådets anbefaling vedr. pembrolizumab + kemoterapi til HER2-neg kræft i mavesæk el. mavemund-vers. 1.0-X [internet]. [citeret 10. oktober 2025]. Tilgængelig fra: https://filer.medicinraadet.dk/media/qzedtj12/medicinradets-anbefaling-vedr-pembrolizumab-plus-kemoterapi-til-her2-neg-kraeft-i-mavesaek-el-mavemund-vers-1-1-x.pdf

25. Sun J-M, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. The Lancet. 2021;398(10302):759–71.

26. Qiu M-Z, Oh D-Y, Kato K, Arkenau T, Tabernero J, Correa MC, et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first line treatment for advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: RATIONALE-305 randomised, double blind, phase 3 trial. BMJ. 2024;e078876.

27. Medicinrådets anbefaling vedr. nivolumab i komb. med kemoterapi til fremskredent HER2-negativ adenokarcinom i mavesæk, mavemund eller spiserør og PD-L1 CPS ≥ 5-vers. 1.0 [internet]. [citeret 26. november 2025]. Tilgængelig fra: https://filer.medicinraadet.dk/media/y5oatvan/medicinr%C3%A5dets-anbefaling-vedr-nivo-kemo-til-adenokarcinom-i-maves%C3%A6k-mavemund-eller-spiser%C3%B8r-vers-1-0-x.pdf

28. Dedecker H, Teuwen L-A, Vandamme T, Domen A, Prenen H. The Role of Immunotherapy in Esophageal and Gastric Cancer. Clin Colorectal Cancer. 2023;22(2):175–82.

29. keytruda-h-c-003820-ii-0135-epar-assessment-report-variation_en.

30. EPAR Opdivo EC, GC, EAC.

31. Lordick F, Van Cutsem E, Shitara K, Xu R-H, Ajani JA, Shah MA, 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. Zhou X, Yao Z, Bai H, Duan J, Wang Z, Wang X, et al. Treatment-related adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitor-based combination therapies in clinical trials: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol. 2021;22(9):1265–74.

33. Shah BD, Smith NJ, Feng C, Jeyakumar S, Castaigne J-G, Faghmous I, et al. Cost-Effectiveness of KTE-X19 for Adults with Relapsed/Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in the United States. Adv Ther. 2022;39(8):3678–95.

34. NICE. Nivolumab in combination with chemotherapy for untreated advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer [ID1465] [internet]. Tilgængelig fra: https://www.nice.org.uk/guidance/ta857/documents/committee-papers

35. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. Br J Cancer. 2006;95(6):683–90.

36. Befolkningen den 1. i kvartalet efter område, køn, alder (5-års intervaller), herkomst og oprindelsesland - Statistikbanken - data og tal [internet]. [citeret 20. oktober 2025]. Tilgængelig fra: https://www.statistikbanken.dk/statbank5a/SelectVarVal/Define.asp?MainTable=FOLK1C

7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i mavesæk og mavemund	
Forperson	**Indstillet af**
Lene Bæksgaard Jensen *Overlæge*	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
Medlemmer	**Udpeget af**
Mette Karen Nytoft Yilmaz *Overlæge*	Region Nordjylland
Marianne Nordsmark *Overlæge*	Region Midtjylland
Rana Bahij *Afdelingslæge*	Region Syddanmark
Joanna Szpejewska *Overlæge*	Region Sjælland
Jon Kroll Bjerregaard (næstforperson) *Overlæge*	Region Hovedstaden
Line Jarvig *Farmaceut*	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Rasmus Huan Olsen *Afdelingslæge*	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Ida Elisabeth Gad Holm *Professor, ledende overlæge, dr.med.*	Dansk EsophagoGastrisk Cancer Gruppe (DEGC)

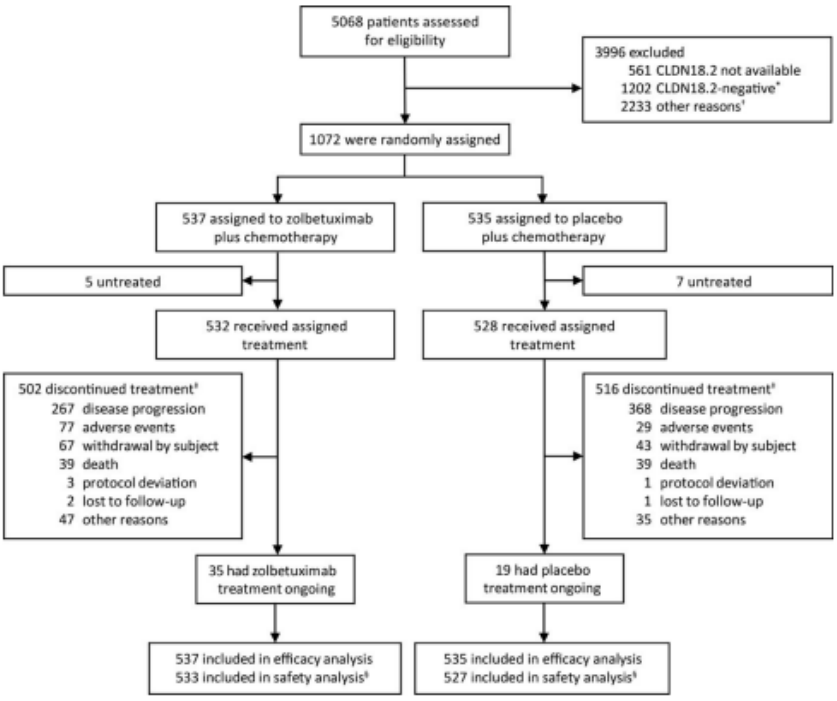
8. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	17. december 2025	Godkendt af Medicinrådet.

9. Bilag

9.1 Studieoversigt for den integrerede analyse baseret på GLOW og SPOTLIGHT

Figure S1. Randomization, Treatment, and Follow-Up in the Combined Analysis



*CLDN18.2-positive was defined as ≥75% of tumor cells with moderate-to-strong membranous CLDN18 staining determined by central immunohistochemistry using the VENTANA CLDN18 (43-14A) RxDx Assay (for Investigational Use Only; VMSI/Roche).

†Patients excluded for "other reasons" represents patients whose tumors were CLDN18.2-positive but who failed screening for reasons including laboratory findings, HER2 expression status, Eastern Cooperative Oncology Group performance status score, other exclusion criteria, or withdrawal by patient.

‡If patients discontinued from both zolbetuximab or placebo and chemotherapy on the same day, all reasons for discontinuation were summarized; therefore, the sum of values for individual reasons for discontinuation is more than the total patients who discontinued treatment.

§In GLOW, one patient assigned to the placebo group received one dose of zolbetuximab as a protocol deviation and was moved to the zolbetuximab group for the safety analysis set.

CLDN18, claudin 18; CLDN18.2, claudin 18 isoform 2; HER2, human epidermal growth factor receptor 2.

9.2 Følsomhedsanalyse for OS fra den integrerede analyse selekteret på PD-L1 ekspression

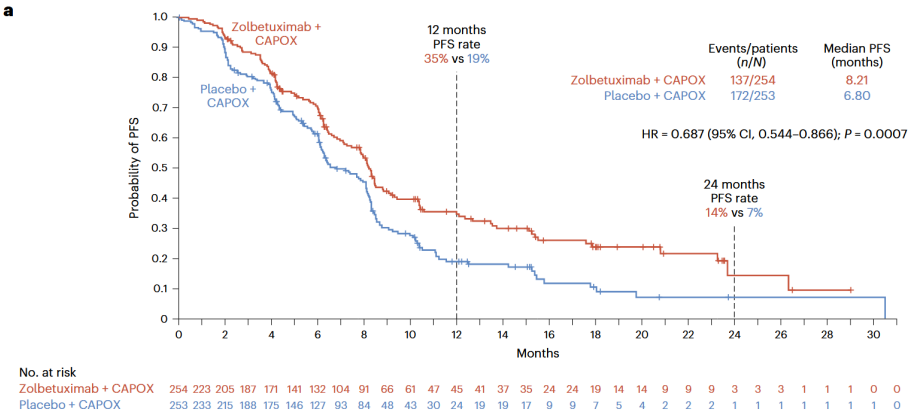
[redacted]

Figur 16 OS for zolbetuximab + kemoterapi vs. kemoterapi for PD-L1 CPS <5 og PD-L1 CPS ≥5. Forbehold: PD-L1 CPS blev målt retrospektivt og patienter er ikke stratificeret efter CPS ved randomisering.

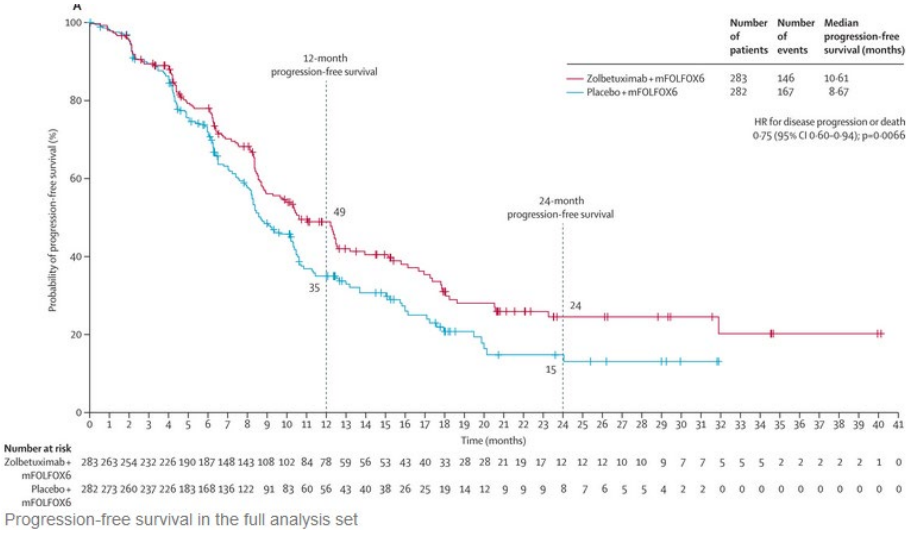
9.3 Følsomhedsanalyse for OS og PFS baseret på subpopulationen fra GLOW og SPOTLIGHT selekteret på PD-L1 CPS 5 ≤ CPS <10 og ≥ 10

Zolbetuximab + kemoterapi vs. Pembrolizumab + kemoterapi		Zolbetuximab + kemoterapi vs. nivolumab + kemoterapi	
[redacted]			
[redacted]	[redacted]		[redacted]
[redacted]	[redacted]		[redacted]
[redacted]	[redacted]		[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]		[redacted]
[redacted]	[redacted]		[redacted]
[redacted]	[redacted]		[redacted]

9.4 PFS Kaplan-Meier data fra GLOW og SPOTLIGHT

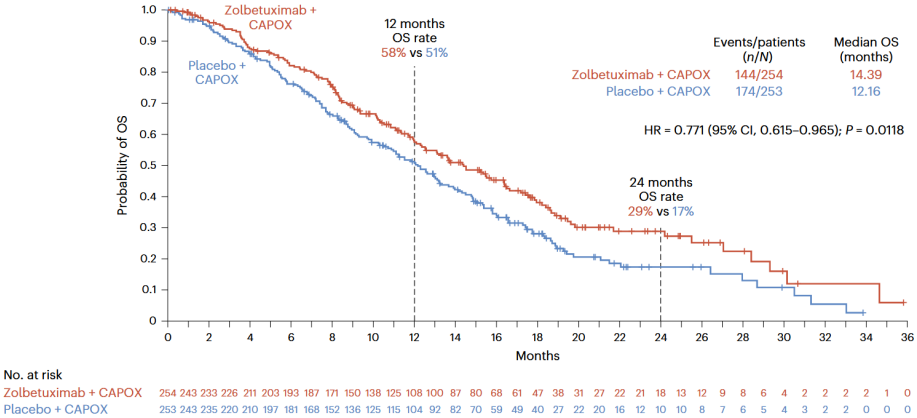


Figur 17. PFS Kaplan-Meier data fra GLOW [6]

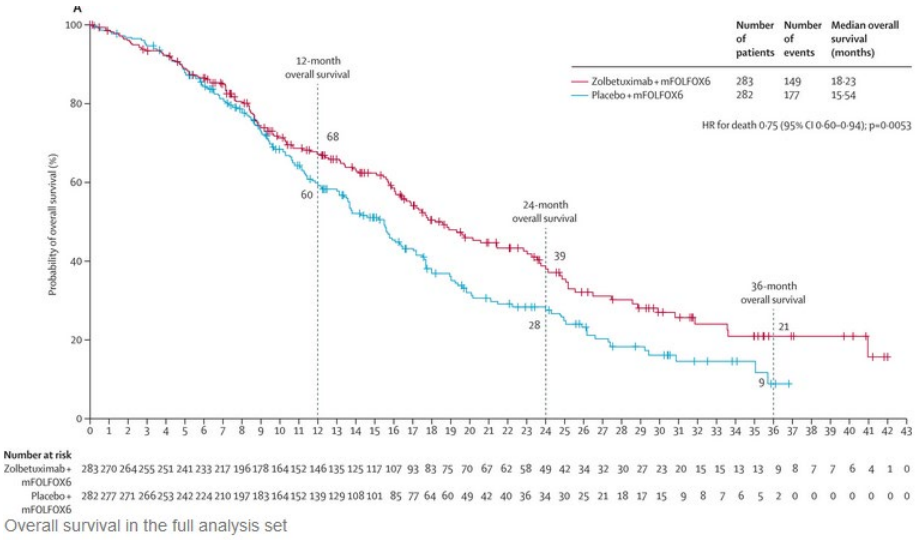


Figur 18. PFS Kaplan-Meier data fra SPOTLIGHT [7]

9.5 OS Kaplan-Meier data fra GLOW og SPOTLIGHT



Figur 19. OS Kaplan-Meier data fra GLOW [6]



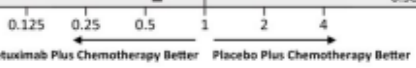
Figur 20. OS Kaplan-Meier data fra SPOTLIGHT [7]

9.6 Subgruppeanalyser for PFS og OS i den integrerede analyse fra GLOW og SPOTLIGHT [18]

Figure S2. Forest Plots of Progression-Free Survival (A) and Overall Survival (B) in the Combined Analysis

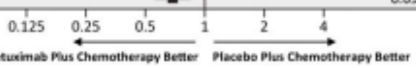
A

Subgroup	Zolbetuximab Plus Chemotherapy (no. events/no. patients)	Placebo Plus Chemotherapy (no. events/no. patients)	Hazard Ratio (95% CI)
All patients	312/537	369/535	0.71 (0.61–0.83)
Age			
≤65 yr	208/357	254/361	0.69 (0.57–0.83)
>65 yr	104/180	115/174	0.79 (0.60–1.03)
Sex			
Male	207/335	239/331	0.70 (0.58–0.85)
Female	105/202	130/204	0.75 (0.58–0.97)
Region			
Asia	136/245	164/247	0.58 (0.46–0.74)
Non-Asia	176/292	205/288	0.84 (0.69–1.03)
Number of metastatic sites			
0–2	230/408	274/407	0.71 (0.59–0.84)
≥3	82/129	95/128	0.75 (0.56–1.01)
Prior gastrectomy			
No	220/378	258/378	0.75 (0.63–0.90)
Yes	92/159	111/157	0.66 (0.50–0.87)
Lauren classification			
Diffuse	88/169	137/217	0.70 (0.54–0.92)
Intestinal	67/106	75/107	0.64 (0.46–0.90)
Mixed/other	82/135	79/103	0.79 (0.58–1.08)
Primary site			
Stomach	249/438	296/419	0.65 (0.55–0.77)
Gastroesophageal junction	63/99	73/116	1.12 (0.80–1.57)
Race			
White	146/234	160/224	0.88 (0.70–1.10)
Asian	140/254	168/255	0.58 (0.46–0.72)



B

Subgroup	Zolbetuximab Plus Chemotherapy (no. events/no. patients)	Placebo Plus Chemotherapy (no. events/no. patients)	Hazard Ratio (95% CI)
All patients	377/537	424/535	0.77 (0.67–0.89)
Age			
≤65 yr	241/357	284/361	0.73 (0.62–0.87)
>65 yr	136/180	140/174	0.85 (0.67–1.07)
Sex			
Male	243/335	272/331	0.78 (0.66–0.93)
Female	134/202	152/204	0.76 (0.60–0.96)
Region			
Asia	166/245	190/247	0.71 (0.58–0.88)
Non-Asia	211/292	234/288	0.83 (0.69–1.00)
Number of metastatic sites			
0–2	274/408	312/407	0.76 (0.65–0.90)
≥3	103/129	112/128	0.78 (0.59–1.02)
Prior gastrectomy			
No	276/378	303/378	0.83 (0.71–0.98)
Yes	101/159	121/157	0.65 (0.50–0.85)
Lauren classification			
Diffuse	120/169	164/217	0.82 (0.65–1.04)
Intestinal	75/106	90/107	0.65 (0.47–0.88)
Mixed/other	96/135	85/103	0.88 (0.66–1.18)
Primary site			
Stomach	301/438	331/419	0.72 (0.62–0.84)
Gastroesophageal junction	76/99	93/116	1.02 (0.76–1.39)
Race			
White	175/234	183/224	0.89 (0.72–1.09)
Asian	171/254	196/255	0.69 (0.56–0.85)



CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

9.7 Alvorlige uønskede hændelser opgørelser fra EPAR

NCI-CTCAE-grad	SPOTLIGHT + GLOW					
	Zolbetuximab + FOLFOX (n=279)	Placebo + FOLFOX (n=278)	Zolbetuximab + CAPOX (n=254)	Placebo + CAPOX (n=249)	Integreret Zolbetuximab (n=533)	Integreret Placebo (n=527)
Kvalme, n(%)	230 (82,4)	169 (60,8)	174 (68,5)	125 (50,2)	404 (75,8)	294 (55,8)
Grad 1	74 (26,5)	105 (37,8)	82 (32,3)	75 (30,1)	156 (29,3)	180 (34,2)
Grad 2	111 (39,8)	46 (16,5)	70 (27,6)	44 (17,7)	181 (34,0)	90 (17,1)
Grad 3	45 (16,1)	18 (6,5)	22 (8,7)	6 (2,4)	67 (12,6)	24 (4,6)
Alvorlig	18 (6,5)	11 (4,0)	11 (4,3)	6 (2,4)	30 (5,6)	17 (3,2)
Førte til seponering et lægemiddel	18 (6,5)	3 (1,1)	6 (2,4)	3 (1,2)	24 (4,5)	6 (1,1)
Førte til dosisafbrydelse af et lægemiddel	106 (38,0)	9 (3,2)	55 (21,7)	9 (3,6)	161 (30,2)	18 (3,4)
Opkastning	188 (67,4)	101 (36,3)	169 (66,5)	77 (30,9)	357 (67,0)	178 (33,8)
Grad 1	58 (20,8)	59 (21,2)	58 (22,8)	37 (14,9)	116 (21,8)	96 (18,2)
Grad 2	85 (30,5)	26 (9,4)	80 (31,5)	31 (12,4)	165 (31,0)	57 (10,8)
Grad 3	45 (16,1)	16 (5,8)	31 (12,2)	9 (3,6)	76 (14,3)	25 (4,7)
Alvorlig	23 (8,2)	14 (5,0)	15 (5,9)	11 (4,4)	38 (7,1)	25 (4,7)
Førte til seponering et lægemiddel	20 (7,2)	1 (0,4)	9 (3,5)	4 (1,6)	29 (5,4)	5 (0,9)
Førte til dosisafbrydelse af et lægemiddel	93 (33,3)	8 (2,9)	71 (28,0)	12 (4,8)	164 (30,8)	20 (3,8)

Tabel 44. Alvorlige uønskede hændelser fra SPOTLIGHT og GLOW [1]

Table 123: Zolbetuximab or Placebo-related TEAEs Occurring in ≥ 5% of Participants in Any Treatment Group in the SPOTLIGHT and GLOW Studies (Safety Analysis Set)

MedDRA v25.0 System Organ Class Preferred Term, n (%)	SPOTLIGHT		GLOW		Integrated SPOTLIGHT/GLOW	
	Zolbetuximab + mFOLFOX6 (n = 279)	Placebo + mFOLFOX6 (n = 278)	Zolbetuximab + CAPOX (n = 254)	Placebo + CAPOX (n = 249)	Zolbetuximab + mFOLFOX6 or CAPOX (n = 533)	Placebo + mFOLFOX6 or CAPOX (n = 527)
Zolbetuximab or Placebo-related TEAE	**255 (91.4)**	**216 (77.7)**	**231 (90.9)**	**168 (67.5)**	**486 (91.2)**	**384 (72.9)**
Blood and Lymphatic System Disorders	**83 (29.7)**	**81 (29.1)**	**66 (26.0)**	**60 (24.1)**	**149 (28.0)**	**141 (26.8)**
Anemia	40 (14.3)	48 (17.3)	40 (15.7)	39 (15.7)	80 (15.0)	87 (16.5)
Neutropenia	54 (19.4)	44 (15.8)	22 (8.7)	17 (6.8)	76 (14.3)	61 (11.6)
Thrombocytopenia	14 (5.0)	24 (8.6)	16 (6.3)	15 (6.0)	30 (5.6)	39 (7.4)

MedDRA v25.0 System Organ Class Preferred Term, n (%)	SPOTLIGHT		GLOW		Integrated SPOTLIGHT/GLOW	
	Zolbetuximab + mFOLFOX6 (n = 279)	Placebo + mFOLFOX6 (n = 278)	Zolbetuximab + CAPOX (n = 254)	Placebo + CAPOX (n = 249)	Zolbetuximab + mFOLFOX6 or CAPOX (n = 533)	Placebo + mFOLFOX6 or CAPOX (n = 527)
Gastrointestinal Disorders	**226 (81.0)**	**148 (53.2)**	**198 (78.0)**	**114 (45.8)**	**424 (79.5)**	**262 (49.7)**
Nausea	192 (68.8)	103 (37.1)	154 (60.6)	87 (34.9)	346 (64.9)	190 (36.1)
Vomiting	161 (57.7)	42 (15.1)	154 (60.6)	45 (18.1)	315 (59.1)	87 (16.5)
Diarrhoea	51 (18.3)	47 (16.9)	40 (15.7)	28 (11.2)	91 (17.1)	75 (14.2)
Abdominal pain	28 (10.0)	14 (5.0)	14 (5.5)	13 (5.2)	42 (7.9)	27 (5.1)
Constipation	28 (10.0)	26 (9.4)	13 (5.1)	9 (3.6)	41 (7.7)	35 (6.6)
Abdominal pain upper	20 (7.2)	2 (0.7)	9 (3.5)	4 (1.6)	29 (5.4)	6 (1.1)
Dyspepsia	17 (6.1)	8 (2.9)	5 (2.0)	1 (0.4)	22 (4.1)	9 (1.7)
Stomatitis	18 (6.5)	18 (6.5)	1 (0.4)	3 (1.2)	19 (3.6)	21 (4.0)
General Disorders and Administration Site Conditions	**120 (43.0)**	**100 (36.0)**	**87 (34.3)**	**69 (27.7)**	**207 (38.8)**	**169 (32.1)**
Fatigue	49 (17.6)	58 (20.9)	19 (7.5)	27 (10.8)	68 (12.8)	85 (16.1)
Asthenia	37 (13.3)	35 (12.6)	19 (7.5)	16 (6.4)	56 (10.5)	51 (9.7)
Malaise	14 (5.0)	4 (1.4)	28 (11.0)	17 (6.8)	42 (7.9)	21 (4.0)
Pyrexia	10 (3.6)	8 (2.9)	17 (6.7)	5 (2.0)	27 (5.1)	13 (2.5)
Oedema peripheral	15 (5.4)	4 (1.4)	7 (2.8)	0	22 (4.1)	4 (0.8)
Investigations	**86 (30.8)**	**85 (30.6)**	**83 (32.7)**	**80 (32.1)**	**169 (31.7)**	**165 (31.3)**
Neutrophil count decreased	43 (15.4)	49 (17.6)	41 (16.1)	25 (10.0)	84 (15.8)	74 (14.0)
Aspartate aminotransferase increased	23 (8.2)	23 (8.3)	37 (14.6)	41 (16.5)	60 (11.3)	64 (12.1)
White blood cell count decreased	26 (9.3)	25 (9.0)	27 (10.6)	18 (7.2)	53 (9.9)	43 (8.2)
Platelet count decreased	21 (7.5)	23 (8.3)	27 (10.6)	32 (12.9)	48 (9.0)	55 (10.4)
Alanine aminotransferase increased	16 (5.7)	21 (7.6)	31 (12.2)	27 (10.8)	47 (8.8)	48 (9.1)
Weight decreased	18 (6.5)	10 (3.6)	19 (7.5)	10 (4.0)	37 (6.9)	20 (3.8)
Metabolism and Nutrition Disorders	**85 (30.5)**	**71 (25.5)**	**88 (34.6)**	**72 (28.9)**	**173 (32.5)**	**143 (27.1)**
Decreased appetite	68 (24.4)	53 (19.1)	73 (28.7)	52 (20.9)	141 (26.5)	105 (19.9)
Hypoalbuminaemia	12 (4.3)	3 (1.1)	15 (5.9)	13 (5.2)	27 (5.1)	16 (3.0)
Hypokalaemia	15 (5.4)	7 (2.5)	7 (2.8)	12 (4.8)	22 (4.1)	19 (3.6)
Nervous System Disorders	**64 (22.9)**	**45 (16.2)**	**41 (16.1)**	**31 (12.4)**	**105 (19.7)**	**76 (14.4)**
Dysgeusia	18 (6.5)	15 (5.4)	7 (2.8)	3 (1.2)	25 (4.7)	18 (3.4)
Dizziness	14 (5.0)	7 (2.5)	8 (3.1)	3 (1.2)	22 (4.1)	10 (1.9)
Vascular Disorders	**37 (13.3)**	**13 (4.7)**	**23 (9.1)**	**9 (3.6)**	**60 (11.3)**	**22 (4.2)**
Hypertension	23 (8.2)	4 (1.4)	13 (5.1)	1 (0.4)	36 (6.8)	5 (0.9)

Data cutoff dates were as follows: SPOTLIGHT: 09 Sep 2022; GLOW: 07 Oct 2022.

Tabel 45. Alvorlige uønskede hændelser CheckMate 649 [30]

Table 85 Serious adverse events reported in ≥ 2% of All Treated Subjects (nivolumab) (June 2020) (CheckMate study)[28]

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Nivo+Chemo N = 782			Chemo N = 767		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	423 (54.1)	281 (35.9)	81 (10.4)	335 (43.7)	229 (29.9)	63 (8.2)
Gastrointestinal disorders	133 (17.0)	103 (13.2)	3 (0.4)	123 (16.0)	100 (13.0)	0
Vomiting	25 (3.2)	17 (2.2)	0	24 (3.1)	19 (2.5)	0
Diarrhoea	19 (2.4)	14 (1.8)	0	12 (1.6)	9 (1.2)	0
Dysphagia	10 (1.3)	9 (1.2)	0	16 (2.1)	15 (2.0)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	123 (15.7)	55 (7.0)	60 (7.7)	100 (13.0)	39 (5.1)	51 (6.6)
Malignant neoplasm progression	109 (13.9)	45 (5.8)	60 (7.7)	90 (11.7)	33 (4.3)	51 (6.6)
Infections and infestations	72 (9.2)	53 (6.8)	4 (0.5)	33 (4.3)	28 (3.7)	0
Pneumonia	22 (2.8)	16 (2.0)	2 (0.3)	10 (1.3)	9 (1.2)	0
Blood and lymphatic system disorders	52 (6.6)	42 (5.4)	2 (0.3)	24 (3.1)	22 (2.9)	0
Anaemia	24 (3.1)	18 (2.3)	0	9 (1.2)	8 (1.0)	0
Febrile neutropenia	18 (2.3)	16 (2.0)	1 (0.1)	7 (0.9)	7 (0.9)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	45 (5.8)	27 (3.5)	3 (0.4)	29 (3.8)	19 (2.5)	2 (0.3)
Pneumonitis	17 (2.2)	11 (1.4)	0	1 (0.1)	0	0
General disorders and administration site conditions	40 (5.1)	19 (2.4)	2 (0.3)	30 (3.9)	15 (2.0)	2 (0.3)
Pyrexia	20 (2.6)	5 (0.6)	0	10 (1.3)	3 (0.4)	0

* A serious adverse event is an event or reaction that at any dose results in death, is life-threatening, requires hospitalisation or prolongation of existing hospitalisation, results in persistent or significant disability or incapacity, or results in a congenital anomaly or birth defect (see the ICH's complete definition).

Tabel 46. Alvorlige uønskede hændelser KEYNOTE 859 [29]

Table 67 Participants With Serious Adverse Events (Incidence ≥ 1% in One or More Treatment Group By Decreasing Frequency of Preferred Term (APaT Population)

	KN859 Pembrolizumab + Chemotherapy		KN859 Placebo + Chemotherapy		Pembrolizumab + Chemo Pooled Dataset		Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	785		787		3,123		7,631	
with one or more adverse events	355	(45.2)	316	(40.2)	1,456	(46.6)	2,742	(35.9)
with no adverse events	430	(54.8)	471	(59.8)	1,667	(53.4)	4,889	(64.1)
Diarrhoea	31	(3.9)	25	(3.2)	47	(1.5)	70	(0.9)
Pneumonia	30	(3.8)	14	(1.8)	145	(4.6)	272	(3.6)
Vomiting	19	(2.4)	23	(2.9)	41	(1.3)	32	(0.4)
Colitis	16	(2.0)	4	(0.5)	28	(0.9)	71	(0.9)
Pulmonary embolism	15	(1.9)	6	(0.8)	43	(1.4)	78	(1.0)
Nausea	14	(1.8)	11	(1.4)	28	(0.9)	30	(0.4)
Abdominal pain	12	(1.5)	9	(1.1)	9	(0.3)	43	(0.6)
Acute kidney injury	12	(1.5)	11	(1.4)	55	(1.8)	65	(0.9)
Pyrexia	12	(1.5)	9	(1.1)	73	(2.3)	79	(1.0)
Death	11	(1.4)	4	(0.5)	18	(0.6)	49	(0.6)
Decreased appetite	9	(1.1)	10	(1.3)	16	(0.5)	20	(0.3)
Gastrointestinal haemorrhage	9	(1.1)	8	(1.0)	4	(0.1)	12	(0.2)
Upper gastrointestinal haemorrhage	9	(1.1)	8	(1.0)	5	(0.2)	6	(0.1)
Anaemia	8	(1.0)	8	(1.0)	86	(2.8)	65	(0.9)
Dysphagia	8	(1.0)	15	(1.9)	21	(0.7)	18	(0.2)
Hypokalaemia	8	(1.0)	6	(0.8)	20	(0.6)	9	(0.1)
Intestinal obstruction	8	(1.0)	6	(0.8)	5	(0.2)	19	(0.2)
Pleural effusion	8	(1.0)	2	(0.3)	31	(1.0)	88	(1.2)
Pneumonitis	8	(1.0)	2	(0.3)	54	(1.7)	136	(1.8)
Sepsis	7	(0.9)	7	(0.9)	43	(1.4)	56	(0.7)
Ascites	5	(0.6)	9	(1.1)	1	(0.0)	8	(0.1)
Febrile neutropenia	3	(0.4)	7	(0.9)	217	(6.9)	8	(0.1)
Obstruction gastric	3	(0.4)	9	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
Thrombocytopenia	3	(0.4)	1	(0.1)	43	(1.4)	10	(0.1)
Urinary tract infection	3	(0.4)	2	(0.3)	33	(1.1)	67	(0.9)
Dyspnoea	1	(0.1)	2	(0.3)	18	(0.6)	91	(1.2)
Neutropenia	1	(0.1)	1	(0.1)	50	(1.6)	3	(0.0)

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.

A specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

Serious adverse events up to 90 days of last dose are included.

MedDRA v25.0 preferred terms "Neoplasm Progression", "Malignant Neoplasm Progression" and "Disease Progression" not related to the drug are excluded.

Database cutoff date for KN859: 03OCT2022.

9.8 Efterfølgende behandling

Tabel 47. Efterfølgende behandling registreret for GLOW og SPOTLIGHT samlet [1]

Table S4. Subsequent Anticancer Therapies in the Combined Analysis

Therapy – no. (%)	**Zolbetuximab plus chemotherapy (n = 537)**	**Placebo plus chemotherapy (n = 535)**
Any subsequent therapy	284 (52.9)	317 (59.3)
Radiotherapy	13 (2.4)	33 (6.2)
Most common systemic therapies*		
Taxanes		
Paclitaxel	103 (19.2)	117 (21.9)
Nab-paclitaxel	28 (5.2)	24 (4.5)
Docetaxel	20 (3.7)	26 (4.9)
Targeted therapies		
Ramucirumab	63 (11.7)	73 (13.6)
Rivoceranib mesylate	11 (2.0)	5 (0.9)
Immunotherapies		
Nivolumab	42 (7.8)	38 (7.1)
Pembrolizumab	16 (3.0)	12 (2.2)
Sintilimab	9 (1.7)	14 (2.6)
Combination therapies		
Ramucirumab plus paclitaxel	38 (7.1)	40 (7.5)
Chemotherapy-based regimens		
Fluorouracil	31 (5.8)	33 (6.2)
Calcium folinate plus fluorouracil plus irinotecan hydrochloride	30 (5.6)	35 (6.5)
Irinotecan	29 (5.4)	42 (7.9)
Oxaliplatin	25 (4.7)	23 (4.3)
Capecitabine	19 (3.5)	24 (4.5)
Fluorouracil plus folinic acid plus oxaliplatin	18 (3.4)	13 (2.4)
Gimeracil plus oteracil potassium plus tegafur	16 (3.0)	14 (2.6)
Cisplatin	13 (2.4)	10 (1.9)
Tipiracil hydrochloride plus trifluridine	5 (0.9)	12 (2.2)

*Administered to ≥2% of patients in either treatment group.

GLOW:

Tabel 48. Efterfølgende behandling registreret for GLOW [1]

Subsequent anticancer therapies

Table 54: New anticancer therapies (FAS) (most common, excerpt from CSR Table 9.2.2.6.1)

Therapeutic group; n (%) **Chemical group (most common)**	**Arm A** **Zolbetuximab +** **CAPOX** **(N=254)**	**Arm B** **Placebo +** **CAPOX** **(N=253)**	**Overall** **(N=507)**
Overall	118 (46.5%)	140 (55.3%)	258 (50.9%)
Antineoplastic agents	115 (45.3%)	135 (53.4%)	250 (49.3%)
Taxanes Paclitaxel	69 (27.2%) 46 (18.1%)	79 (31.2%) 51 (20.2%)	148 (29.2%) 97 (19.1%)
Pyrimidine analagoues	33 (13.0%)	44 (17.4%)	77 (15.2%)
(TOP1 inhibitors) Irinotecan	20 (7.9%)	24 (9.5%)	44 (8.7%)
Platinum compounds	27 (10.6%)	19 (7.5%)	46 (9.1%)
VEGF/VEGFR inhibitors Ramucirumab	21 (8.3%)	28 (11.1%)	49 (9.7%)
VEGFR TKI	9 (3.5%)	7 (2.8%)	16 (3.2%)
PD-1/PDL-1 inhibitors	32 (12.6%)	34 (13.4%)	66 (13.0%)
Nivolumab	17 (6.7%)	12 (4.7%)	29 (5.7%)
Sintilimab	6 (2.4%)	11 (4.3%)	17 (3.4%)
Pembrolizumab	5 (2.0%)	4 (1.6%)	9 (1.8%)
Combination of antineoplastic agents	21 (8.3%)	22 (8.7%)	43 (8.5%)

Tabel 49. Efterfølgende behandling registreret for SPOTLIGT [1]

Subsequent anticancer therapies

Table 32: New anticancer therapies (FAS) (most common, excerpt from CSR Table 9.2.2.6.1)

Therapeutic group; n (%) **Chemical group (most common)**	**Arm A** **Zolbetuximab +** **mFOLFOX6** **(N=283)**	**Arm B** **Placebo** **mFOLFOX6** **(N=282)**	**Overall** **(N=565)**
Overall	135 (47.7%)	148 (52.5%)	283 (50.1%)
Antineoplastic agents	133 (47.0%)	141 (50.0%)	274 (48.5%)
Taxanes Paclitaxel	63 (22.3%) 48 (17.0%)	67 (23.8%) 55 (19.5%)	130 (23.0%) 103 (18.2%)
Pyrimidine analagoues	22 (7.8%)	24 (8.5%)	46 (8.1%)
(TOP1 inhibitors) Irinotecan	8 (2.8%)	15 (5.3%)	23 (4.1%)
Platinum compounds	9 (3.2%)	9 (3.2%)	18 (3.2%)
VEGF/VEGFR inhibitors Ramucirumab	35 (12.4%)	34 (12.1%)	69 (12.2%)
VEGFR TKI	1 (0.4%)	2 (0.7%)	3 (0.5%)
PD-1/PDL-1 inhibitors	31 (11.0%)	30 (10.6%)	61 (10.8%)
Nivolumab	18 (6.4%)	22 (7.8%)	40 (7.1%)
Pembrolizumab	8 (2.8%)	6 (2.1%)	14 (2.5%)
Combination of antineoplastic agents	54 (19.1%)	57 (20.2%)	111 (19.6%)

9.9 HRQoL – SPOTLIGHT og GLOW

Tabel 50. EQ-5D-5L besvarelsesandele fordelt på studier og på behandlingsarme fra [31] (supplementary appendix)

Table S5. Compliance rates for EQ-5D-5L in SPOTLIGHT and GLOW.

	SPOTLIGHT		GLOW	
	Compliance, *n/n* (%)		Compliance, *n/n* (%)	
	Zolbetuximab + mFOLFOX6 (*n* = 283)	Placebo + mFOLFOX6 (*n* = 282)	Zolbetuximab + CAPOX (*n* = 254)	Placebo + CAPOX (*n* = 253)
Baseline	258/279 (92.5)	257/278 (92.4)	242/253 (95.7)	243/250 (97.2)
Week 4	187/257 (72.8)	214/266 (80.5)	209/224 (93.3)	220/229 (96.1)
Week 7	214/244 (87.7)	232/263 (88.2)	183/197 (92.9)	200/215 (93.0)
Week 10	158/222 (71.2)	184/243 (75.7)	167/182 (91.8)	170/192 (88.5)
Week 13	191/215 (88.8)	204/228 (89.5)	157/172 (91.3)	167/181 (92.3)
Week 16	162/204 (79.4)	156/219 (71.2)	144/155 (92.9)	147/165 (89.1)
Week 19	171/192 (89.1)	171/202 (84.7)	114/128 (89.1)	126/141 (89.4)
Week 22	130/179 (72.6)	132/184 (71.7)	110/119 (92.4)	110/125 (88.0)
Week 25	149/171 (87.1)	148/170 (87.1)	104/108 (96.3)	100/110 (90.9)
Week 28	116/151 (76.8)	119/150 (79.3)	84/89 (94.4)	79/91 (86.8)
Week 31	121/135 (89.6)	120/139 (86.3)	79/83 (95.2)	71/78 (91.0)
Week 34	100/125 (80.0)	94/120 (78.3)	73/76 (96.1)	58/68 (85.3)
Week 37	107/118 (90.7)	91/103 (88.3)	61/66 (92.4)	47/54 (87.0)
Week 40	80/105 (76.2)	66/93 (71.0)	56/58 (96.6)	43/47 (91.5)
Week 43	82/96 (85.4)	73/85 (85.9)	48/52 (92.3)	35/41 (85.4)
Week 46	70/86 (81.4)	56/75 (74.7)	44/45 (97.8)	31/33 (93.9)
Week 49	72/82 (87.8)	53/63 (84.1)	40/42 (95.2)	26/27 (96.3)
Week 52	55/69 (79.7)	46/58 (79.3)	36/38 (94.7)	21/22 (95.5)
Week 55	55/63 (87.3)	46/49 (93.9)	37/38 (97.4)	19/21 (90.5)
Week 58	47/59 (79.7)	35/43 (81.4)	35/36 (97.2)	17/19 (89.5)
Week 61	50/56 (89.3)	37/40 (92.5)	32/33 (97.0)	18/18 (100.0)
Week 64	35/51 (68.6)	22/35 (62.9)	30/30 (100.0)	15/16 (93.8)
Week 67	42/48 (87.5)	32/34 (94.1)	28/29 (96.6)	12/13 (92.3)
Week 70	33/45 (73.3)	21/30 (70.0)	25/25 (100.0)	9/10 (90.0)
Week 73	37/43 (86.0)	25/27 (92.6)	23/24 (95.8)	8/8 (100.0)
Week 76	33/37 (89.2)	15/26 (57.7)	22/22 (100.0)	7/7 (100.0)
Week 79	31/32 (96.9)	23/25 (92.0)	18/18 (100.0)	7/7 (100.0)

Tabel 51. Antallet af EQ-5D-5L besvarelser fra den integrerede analyse fordelt på tidspunkter og hhv. pre- og postprogression

	Pre-progression			Post-progression		
Besøg*	Antal patienter "at risk"** på tidspunkt t (forventet antal besvarelser) N	Antal besvarelser på tidspunkt t N	Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t*** %	Antal patienter "at risk"** på tidspunkt t (forventet antal besvarelser) N	Antal besvarelser på tidspunkt t N	Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t*** %
Baseline	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 7	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 10	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 13	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 16	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 19	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 22	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 25	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 28	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 31	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 34	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 37	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 40	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 43	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 46	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 49	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 52	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

	Pre-progression			Post-progression		
Besøg*	Antal patienter "at risk"** på tidspunkt t (forventet antal besvarelser) N	Antal besvarelser på tidspunkt t N	Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t*** %	Antal patienter "at risk"** på tidspunkt t (forventet antal besvarelser) N	Antal besvarelser på tidspunkt t N	Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t*** %
Uge 55	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 58	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 61	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 64	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 67	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 70	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 73	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 76	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 79	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 82	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 85	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 88	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 91	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 94	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 97	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 100	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 103	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 106	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 109	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

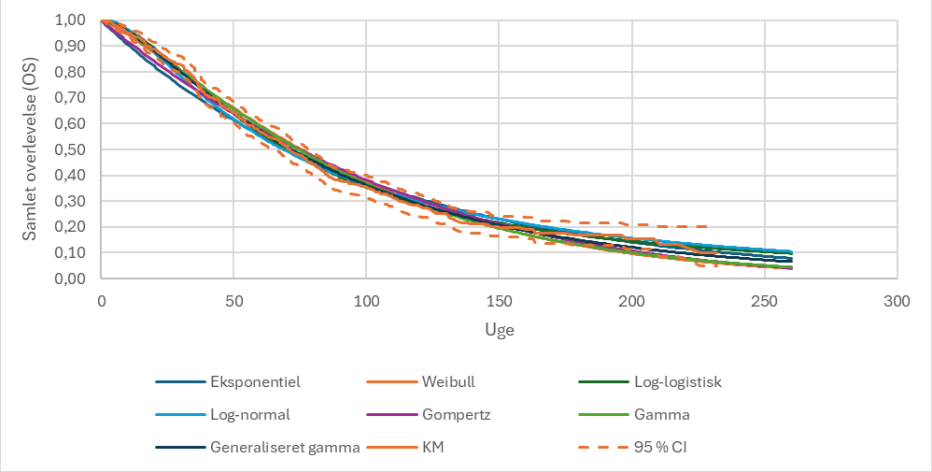
	Pre-progression			Post-progression		
Besøg*	Antal patienter "at risk"** på tidspunkt t (forventet antal besvarelser) N	Antal besvarelser på tidspunkt t N	Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t*** %	Antal patienter "at risk"** på tidspunkt t (forventet antal besvarelser) N	Antal besvarelser på tidspunkt t N	Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t*** %
Uge 112	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 115	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 118	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 121	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 124	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 127	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 130	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 133	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 136	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 139	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 142	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 145	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 148	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 151	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 154	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 157	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 160	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 163	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 166	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

	Pre-progression			Post-progression		
Besøg*	Antal patienter "at risk"** på tidspunkt t (forventet antal besvarelser) N	Antal besvarelser på tidspunkt t N	Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t*** %	Antal patienter "at risk"** på tidspunkt t (forventet antal besvarelser) N	Antal besvarelser på tidspunkt t N	Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t*** %
Uge 169	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 172	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 175	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 178	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 181	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 184	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 187	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 190	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 193	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 196	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 199	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 202	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 205	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 208	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 211	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 214	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 217	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 220	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uge 223	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

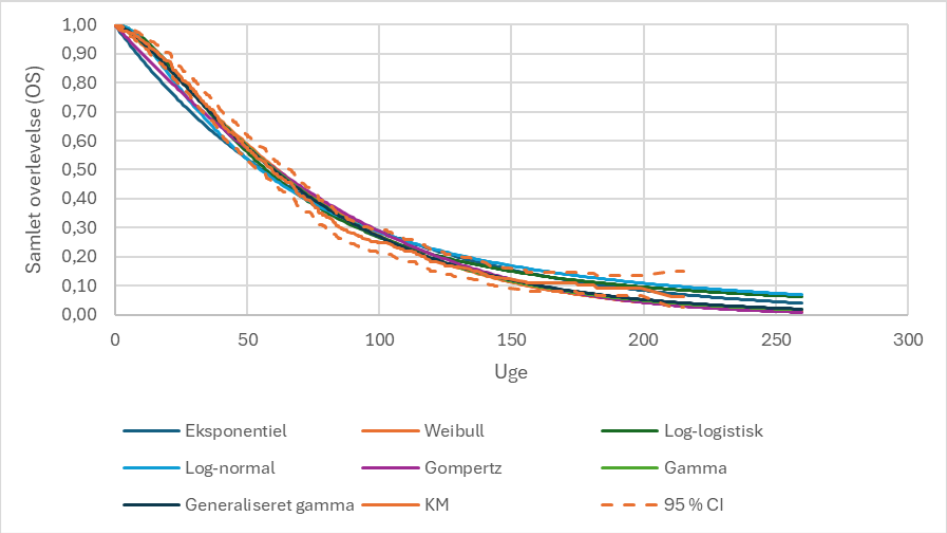
*Uge referer til dag 1 i hver behandlingscyklus i GLOW-studiet og dag 1 eller 22 i hver behandlingscyklus I SPOTLIGHT-studiet. **Antal patienter "at risk": Patienter, der ikke er døde eller censoreret før tidspunkt t og dermed forventes at udfylde spørgeskemaet. Patienter, der er ophørt behandling skal tælles med. ***Andel besvarelser ud af patienter "at risk" på tidspunkt t = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter "at risk" på tidspunkt t.

9.10 Ekstrapolerede kurver

9.10.1 Samlet overlevelse (OS)

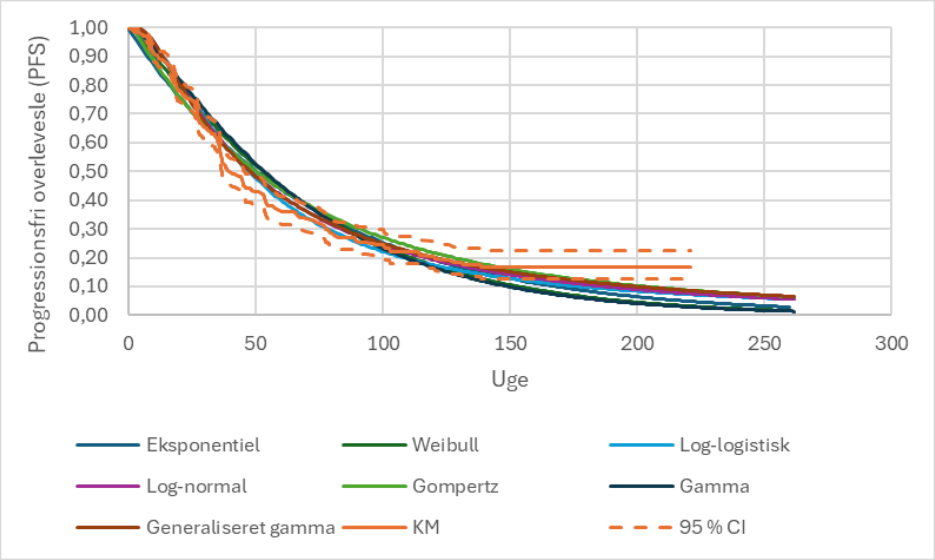


Figur 21. Forskellige standard parametriske modeller af samlet overlevelse (OS) for zolbetuximab + kemoterapi. Data fra den integreret analyse af GLOW- og SPOTLIGHT-studierne.

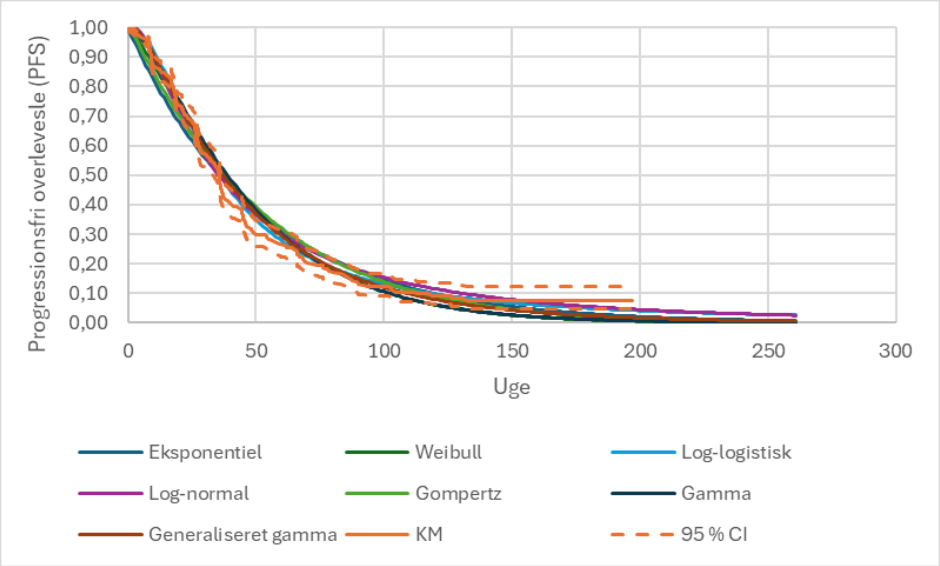


Figur 22. Forskellige standard parametriske modeller af samlet overlevelse (OS) for placebo + kemoterapi. Data fra den integreret analyse af GLOW- og SPOTLIGHT-studierne.

9.10.2 Progressionsfri overlevelse (PFS)

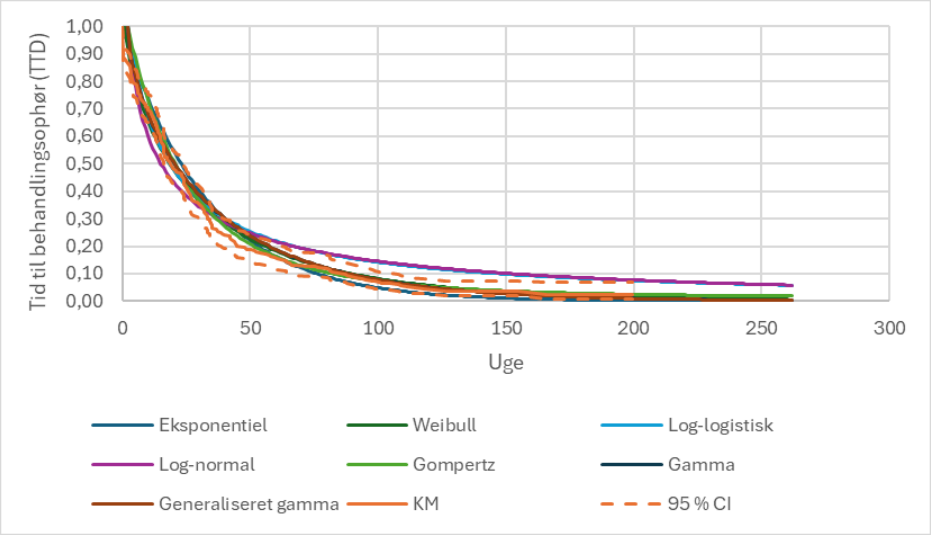


Figur 23. Forskellige standard parametriske modeller af progressionsfri overlevelse (PFS) for zolbetuximab + kemoterapi. Data fra den integreret analyse af GLOW- og SPOTLIGHT-studierne.

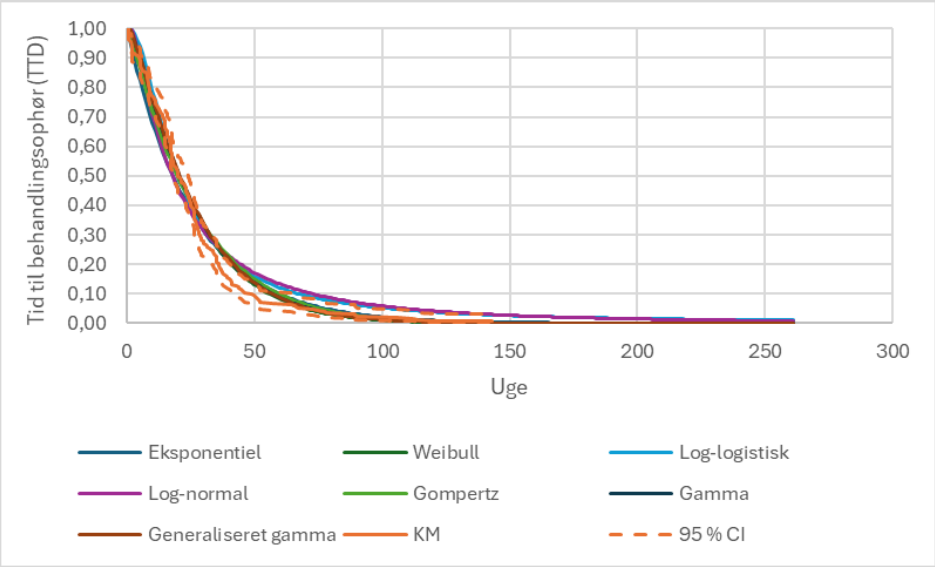


Figur 24. Forskellige standard parametriske modeller af progressionsfri overlevelse (PFS) for placebo + kemoterapi. Data fra den integreret analyse af GLOW- og SPOTLIGHT-studierne.

9.10.3 Tid til behandlingsophør (TTD)



Figur 25. Forskellige standard parametriske modeller af tid til behandlingsophør (TTD) for zolbetuximab + kemoterapi. Data er fra GLOW-studiet.



Figur 26. Forskellige standard parametriske modeller af tid til behandlingsophør (TTD) for placebo + kemoterapi. Data er fra GLOW-studiet.

Medicinrådet

Medicinrådets sekretariat
Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk