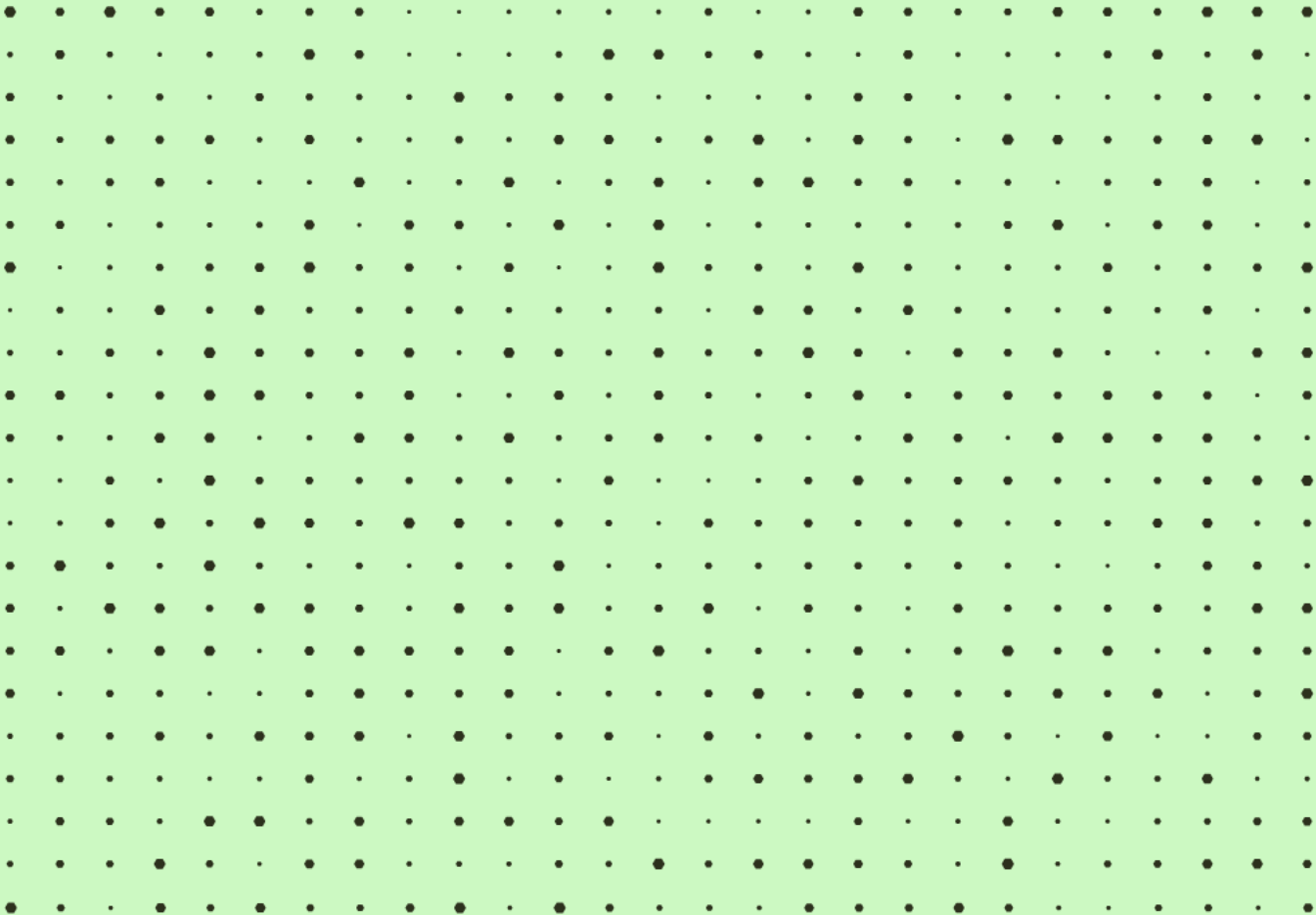


Zolbetuksimab (Vyloy)

I kombinasjon med fluoropyrimidin- og platinaholdig kjemoterapi, til førstelinjebehandling av voksne pasienter med lokalavansert inoperabel eller metastatisk HER2-negativ adenokarsinom i ventrikkel eller gastroøsofageal overgang (GEJ), hvor tumorene er Claudin (CLDN) 18.2-positive.

ID2024_025

02.05.2025



Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, www.nyemetoder.no.

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken. Metodevurderingen inngår som del av beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum.

Nytten måles ved hvor mange gode leveår den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Med et godt leveår menes et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager, på fagspråket definert som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY). Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

Ressursbruk beregnes med utgangspunkt i gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes. Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet.

DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

For å sikre at metodevurderingen er dekkende og relevant for norske forhold, samt å avklare sentrale forutsetninger lagt til grunn av legemidlets rettighetshaver, er det viktig med involvering av medisinske fageksperter. De regionale helseforetakene (RHF) rekrutterer medisinske fageksperter innenfor relevant sykdomsområde som kan bistå DMP i oppdrag om metodevurdering. Både fageksperten selv, helseforetakene og DMP må ta stilling til om fageksperten anses å være habil til å delta i det aktuelle oppdraget. Fagekspertene fungerer som rådgivere i arbeidet, og involvering skjer gjennom arbeidsmøter og/eller skriftlig kommunikasjon mellom DMP og rekrutterte medisinske fageksperter underveis i utredningen. Fagekspertene får også mulighet til å kommentere på rapporten generelt, men har ikke fagfellefunksjon. Hensikten er at fagekspertene kontrollerer at DMP har oppfattet og brukt deres bidrag hensiktsmessig. DMP er selv ansvarlig for innholdet i rapporten. Fageksperters rolle i metodevurderinger i systemet for Nye metoder er nærmere beskrevet på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye

legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Forenklet oppsummering

Hvorfor gjør vi metodevurderinger?

Metodevurdering av legemidler er et viktig verktøy for å sikre forsvarlig og rettferdig bruk av samfunnets ressurser. Stortinget har bestemt hvilke kriterier som skal ligge til grunn for prioriteringer i helsevesenet. En metodevurdering belyser prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk ved å ta i bruk en ny behandling blant norske pasienter.

Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har fra før vurdert at Vyloy har en nytte som sannsynligvis overstiger risikoen ved bruk. I metodevurderingen er det nytte og kostnad av Vyloy, sammenlignet med dagens behandling i Norge, som blir undersøkt. Nyten måles ved hvor mange «gode leveår»¹ den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter sammenlignet med dagens behandling. Kostnader inkluderer legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten knyttet til ny behandling sammenlignet med dagens behandling.

Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin metodevurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av legemiddelselskapet Astellas Pharma A/S. Det er oppnevnt to medisinske fageksperter til å bistå med metodevurderingen. Disse har hjulpet DMP med sentrale avklaringer underveis.

Hva er Vyloy?

Vyloy er et legemiddel til behandling av pasienter med kreft i magesekken eller overgangen fra spiserøret til magesekken (gastroøsofageal overgang, GEJ) som ikke kan opereres bort eller har spredd seg til andre organer. Kreften må være såkalt HER2² negativ og Claudin 18.2 positiv. Vyloy er et monoklonalt antistoff som binder seg til proteinet Claudin 18.2 på overflaten av kreftcellene og fører til celledød. Vyloy gis i kombinasjon med cellegift som infusjon (drypp i en blodåre) på sykehus hver 3. uke. Behandlingen gis så lenge den virker, og pasienten tåler den.

Hvor alvorlig er kreft i magesekken eller gastroøsofageal overgang?

Kreft i magesekken eller GEJ som ikke kan opereres bort eller har spredd seg til andre organer er vanligvis ikke mulig å helbrede. Hensikten med legemiddelbehandling er å stabilisere sykdommen, lindre plager, forlenge tid til sykdomsutvikling og øke levetiden. Ved avansert sykdom kan plager som svelgevansker, vekttap, magesår og smerter forekomme. Andelen som overlever sin spiserørskreftdiagnose etter 5 år (5-års relativ overlevelse) er nå 23 % blant menn og 31 % blant kvinner, mens for kreft i magesekken ligger den noe høyere (30 % blant menn og 33 % blant kvinner). Overlevelsen hos pasienter med avansert sykdom er betydelig dårligere enn dette.

Hvem kan få behandling med Vyloy hvis legemidlet innføres i norske sykehus?

Denne metodevurderingen gjelder førstelinjebehandling av voksne med kreft i magesekken eller GEJ:

- Der kreften har spredd seg til andre deler av kroppen eller der kreften ikke lar seg operere bort.
- Der kreften utgår fra kjertelvevet, såkalt adenokarsinom.
- Der svulsten ikke overuttrykker, eller lager for mange kopier av HER2²-protein (HER2² negativ sykdom).

Hva er en metodevurdering?

Du kan lese om DMPs arbeid med metodevurderinger [her](#).

Hva menes med et godt leveår?

Du kan lese mer om hva som menes med et godt leveår [her](#).

Hva er kreft i ventrikkel og gastroøsofagal overgang?

Du kan lese om disse sykdommene på helsenorge.no

¹ På fagspråket heter det «kvalitetsjustert leveår»

² Human epidermal vekstfaktor reseptor 2

- Der mer enn 75 % av kreftcellene har et moderat til sterkt uttrykk av Claudin 18.2 proteinet på overflaten.

Dette utgjør rundt 40-70 pasienter i året i Norge.

Hvordan er nytten av Vyloy undersøkt?

Den generelle nytten av, og risikoen ved, behandling med Vyloy i kombinasjon med cellegift, som førstelinjebehandling hos pasienter med kreft i magesekken eller GEJ, er undersøkt i to kliniske studier. Pasientene ble tilfeldig valgt ut til å få behandling enten med Vyloy i kombinasjon med cellegift eller cellegift alene. Etter omtrent 30 måneders oppfølgingstid så man på hvor lenge pasientene i hver gruppe hadde overlevd sykdommen uten forverring av kreften. Resultatene viser at pasientene som fikk behandling med Vyloy i kombinasjon med cellegift i typiske tilfeller (median) levde 1 måned lenger uten sykdomsforverring enn pasientene som kun fikk cellegift. Den totale overlevelsen (median) var også bedre (2,7 måneder lenger) hos pasienter som fikk Vyloy sammenliknet med de som kun fikk cellegift. Pasientene som fikk Vyloy opplevde flere kraftige bivirkninger, som kvalme, oppkast og redusert appetitt sammenliknet med pasientene som fikk cellegift alene.

Legemiddelfirmaet har laget en modell for å beregne hvordan behandling med Vyloy påvirker sykdommen og livskvaliteten hos pasienter med kreft i magesekken eller GEJ. Modellen prøver å forutsi hva slags nytte behandlingen har så lenge pasientene lever. Modellen baserer seg på data fra de to kliniske studiene nevnt over.

DMPs vurdering av dokumentasjonen

I dag behandles hovedandelen av pasienter i Norge med cellegift. Det er en styrke at sammenligningsgrunnlaget i hovedstudiene for Vyloy var cellegift. I de tilfeller der svulsten har et moderat til høyt uttrykk av proteinet PD-L1 på celleoverflaten, gis imidlertid en type immunterapi kalt PD-(L)1-hemmere i tillegg til cellegift. Det finnes ikke studier som sammenligner Vyloy med cellegift kombinert med PD-(L)1-hemmere. Studiene kan derfor ikke gi svar på hvordan effekten av Vyloy er mot dagens behandling for pasienter med PD-L1 positiv sykdom.

DMP har vurdert den kliniske dokumentasjonen og beregningsmodellen som legemiddelfirmaet har levert.

Dokumentasjonen er hovedsakelig av god kvalitet, og er egnet for metodevurderingen. DMP mener imidlertid det er usikkert hvilken nytte behandling med Vyloy vil ha for norske pasienter.

Andelen asiatiske pasienter i de to studiene var høy (ca. 50 %), og disse pasientene så ut til å ha bedre effekt av behandlingen enn pasienter av ikke-asiatisk opprinnelse. Blant pasienter av ikke-asiatisk opprinnelse er det usikkert om nytten av Vyloy er større enn risikoen forbundet med behandling. Den lavere effekten hos ikke-asiatiske pasienter ser ut til å være knyttet til lavere og kortere dosering av Vyloy fordi pasientene tåler det dårlig. Anbefalinger for håndtering av bivirkninger er beskrevet i produktinformasjonen og vil trolig gjøre at flere pasienter kan tåle behandlingen. Det er imidlertid usikkert i hvor stor grad anbefalingene vil bedre doseringen av Vyloy i klinisk praksis sammenliknet med i studiene.

I tillegg vet vi ikke effektstørrelsen av Vyloy kombinert med cellegift sammenliknet med PD-(L)1-hemmere kombinert med cellegift siden det ikke finnes studier som undersøker dette.

Hva koster behandling med Vyloy?

Det koster om lag 113 000 kroner, uten merverdiavgift, for en måneds legemiddelbehandling med Vyloy kombinert med cellegift. Behandlingen gis så lenge den virker og tåles av pasienten.

Beregningsmodellen inkluderer også kostnader knyttet til annen legemiddelbehandling, administrasjonskostnader, håndtering av bivirkninger samt monitorering og oppfølging av sykdommen.

Hva er forholdet mellom nytte og kostnad?

For å kunne vurdere relativ nytte og kostnad må vi beregne og sammenligne effekt og kostnad ved behandling med Vyloy og effekt og kostnad av dagens standardbehandling. Dette presenteres som hvor mye det koster at pasientene skal vinne et «godt leveår»³ ved behandling med Vyloy sammenliknet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi ett år helt uten sykdom. Dette er en standardisert måte å regne på som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som blir brukt mot ulike sykdommer. Det er alltid færre «gode leveår» enn antall år pasienten faktisk lever siden de som har en sykdom sjelden vil ha perfekt livskvalitet.

Beregningene viser at Vyloy kan gi 0,3 flere «gode leveår» sammenliknet med cellegift. Det er imidlertid usikkerhet knyttet til relevansen av effekten observert i de kliniske studiene for norsk populasjon, slik beskrevet over. Det må vi ta hensyn til når vi vurderer forholdet mellom nytte og kostnad.

Vi har beregnet at kostnaden for et «godt leveår» ved behandling med Vyloy, vil være rundt 3 millioner kroner.

Det finnes rabatterte priser for flere av legemidlene i analysen. Rabattene er unntatt offentlighet etter ønske fra legemiddelfirmaene. Merkostnad for Vyloy kombinert med cellegift sammenliknet med cellegift med disse konfidensielle prisene er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Hvem avgjør om Vyloy skal tas i bruk?

DMP sin rolle i evalueringen av sykehusmedisiner er å gi et estimat på forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et «godt leveår». Hvor mye det norske samfunnet er villig til å betale for et «godt leveår», er avhengig av hvor alvorlig sykdommen er. Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye behandlinger i norske sykehus.

³ På fagspråket heter det «kvalitetsjustert leveår»

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Vyloy (zolbetuksimab). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at zolbetuksimab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det nytte og kostnader av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Astellas Pharma A/S (heretter Astellas). De regionale helseforetakene har oppnevnt to medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av zolbetuksimab i behandlingsalgoritmen, pasientanslag, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon og forventede effekter av behandling på lang sikt.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2024_025: En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse), gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter, basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør for zolbetuksimab (Vyloy) i kombinasjon med fluoropyrimidin- og platinaholdig kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med lokalavansert inoperabel eller metastatisk Human epidermal vekstfaktor reseptor 2 (HER2)-negativ adenokarsinom i ventrikkel eller gastroøsofageal overgang (GEJ), hvor tumorene er Claudin (CLDN) 18.2-positive. Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.
Legemiddelfirma	Astellas Pharma A/S
Preparat	Vyloy
Virkestoff	Zolbetuksimab
ATC-kode	L01FX31
Aktuell indikasjon	Vyloy, i kombinasjon med fluoropyrimidin- og platinaholdig kjemoterapi, er indisert til førstelinjebehandling av voksne pasienter med lokalavansert inoperabel eller metastatisk HER2- negativ adenokarsinom i ventrikkel eller gastroøsofageal overgang (GEJ), hvor tumorene er Claudin (CLDN) 18.2-positive.
Virkningsmekanisme	Zolbetuksimab er et monoklonalt antistoff som binder seg til proteinet Claudin 18.2 som finnes på overflaten av maligne gastriske epitelceller. Interaksjon av zolbetuksimab med Claudin 18.2 fører til utstrakt celledød via antistoff avhengig cellulær cytotoxiskitet og komplement avhengig cytotoxiskitet.
Dosering	Den anbefalte dosen skal beregnes på grunnlag av kroppsoverflateareal (BSA). Forventet dosering er 800 mg/m ² intravenøst (IV) som startdose etterfulgt av 600 mg/m ² (IV) hver 3 uke eller 400 mg/m ² (IV) hver 2. uke. Behandling gis til progresjon eller uakseptabel toksisitet.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☒ Type: Kostnad-per-QALY analyse mot kjemoterapi. Nei ☐
Kommentar	Kostnad-per-QALY analysen er relevant for majoriteten av pasientene, pasientgruppen med PD-L1 CPS <5. DMP presenterer også en kostnadssammenligning av zolbetuksimab mot nivolumab, som er relevant komparator for pasienter med PD-L1 CPS ≥5 <10.

	Pasienter med PD-L1 positiv sykdom og CPS ≥ 10 : ifølge medisinske fageksperter rekruttert av RHF-ene forventes denne populasjonen å ha bedre effekt av PD-L1-hemmere kombinert med kjemoterapi og vil ikke være aktuelle for behandling med zolbetuksimab.
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Sykdom

Lokalavansert inoperabel eller metastatisk HER2-negativ, CLDN 18.2 positiv, adenokarsinom i ventrikkel eller gastroøsofageal overgang (GEJ)	
Om sykdommen	Kreft i gastroøsofageal overgang og ventrikkelkreft blir ofte gruppert sammen på grunn av deres nære lokasjon og tilsvarende histologi. 95 % av tilfellene er adenokarsinomer. Sykdommen gir som regel lite symptomer i tidlige faser, slik at diagnosen stilles sent. Ved lokalavansert inoperabel eller metastatisk sykdom er prognosen dårlig og behandlingen palliativ.
Pasientgrunnlag i Norge	Ifølge kliniske eksperter som DMP har vært i kontakt med, vil aktuelt pasientgrunnlag være på om lag 40-70 pasienter per år i Norge.
Behandling i norsk klinisk praksis	Dagens standardbehandling er beskrevet i Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for utredning, behandling og oppfølging av kreft i spiserør og magesekk. For pasienter der svulsten har et lavt uttrykk av Programmert celledød ligand-1 (PD-L1) (Kombinert positiv skår (CPS) <5) anbefales kjemoterapi. Ved PD-L1 CPS ≥ 5 anbefales tillegg av nivolumab til kjemoterapi og ved PD-L1 CPS ≥ 10 anbefales tillegg av nivolumab eller pembrolizumab. Tislelizumab er også nylig innført via Nye Metoder, for samme indikasjon som nivolumab. Denne vil dermed kunne benyttes på lik linje med nivolumab. Aktuelle kjemoterapiregimer inkluderer kapecitabin og oksaliplatin (CAPOX), fluorouracil, oksaliplatin og kalsiumfolinat (FOLFOX/FLOX), fluorouracil, irinotecan og kalsiumfolinat (FOLFIRI/FLIRI). Ved HER2-positiv sykdom er kjemoterapi i kombinasjon med trastuzumab standard førstelinje behandling. Disse pasientene omfattes ikke av aktuell indikasjon.

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen DMP har lagt til grunn	
Populasjon	Voksne pasienter med lokalavansert inoperabel eller metastatisk HER2-negativ, CLDN18.2 positiv adenokarsinom i ventrikkell eller gastroøsofageal overgang (GEJ), som får behandling i første linje.
Intervensjon	Zolbetuksimab i kombinasjon med FOLFOX eller CAPOX
Komparator	Placebo i kombinasjon med FOLFOX eller CAPOX
Utfall	QALYs, leveår, progresjonsfrie leveår og ressursbruk
Hovedkilde til effektdata	SPOTLIGHT og GLOW Fase 3, randomisert, placebokontrollert, dobbelblindet
Analyseperspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorizont	Livstid, tilsvarende 40 år

DMP har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse fra Astellas og forutsetningene for denne. DMP har gjennomført egne analyser med utgangspunkt i den innsendte analysen. Resultatene fra DMPs hovedanalyse er presentert i tabellen under. Resultater vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen.

	Zolbetuksimab + kjemoterapi	Kjemoterapi	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 289 327	294 662	994 666
Totale QALYs	1,60	1,27	0,33
Totale leveår	2,12	1,70	0,42
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	3 029 369		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	2 356 253		

Som omtalt i avsnittet om usikkerhet, skiller pasientpopulasjonen i effektdokumentasjonen seg fra pasienter det er aktuelt å behandle i norsk klinisk praksis (der kun en liten andel vil være asiater) fordi pasientene vil ha lavere legemiddeleksponering og dermed lavere relativ effekt enn i studien. Samlet vet vi ikke med sikkerhet hvilken retning dette vil ha på IKER, men den vil trolig være høyere enn beregnet i DMPs hovedanalyse.

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

DMPs vurdering av nytte:

Effekt og sikkerhet av zolbetuksimab gitt i tillegg til kombinasjonskjemoterapi (heretter: kjemoterapi) sammenlignet med kjemoterapi alene, er dokumentert i to globale, pivotale, fase 3 studier, SPOTLIGHT og GLOW. Begge studiene var randomiserte, dobbelt-blindede og placebokontrollerte. Relativ effekt baserer seg på sammenslåtte data fra de to studiene, der totalt 1 072 pasienter ble inkludert. Sammenlignet med forventet populasjon i norsk klinisk praksis, inkluderte studiene en vesentlig høyere andel pasienter med asiatisk opprinnelse (50 % i studiene vs. <5 % i norsk klinisk praksis). Som typisk er for randomiserte, kontrollerte studier, var studiepopulasjonen innskrenket til pasienter med god funksjonsstatus (ECOG 0-1) og adekvat organfunksjon og antas således være noe

friskere enn norske pasienter. Utover dette anses populasjonen i studiene være representativ for pasienter i norsk klinisk praksis.

Primærendepunktet i begge studiene var progresjonsfri overlevelse (PFS) målt av en uavhengig vurderingskomité. Total overlevelse (OS) og helserelatert livskvalitet, målt blant annet ved EQ-5D, var inkludert som sekundære endepunkter.

Godkjent indikasjon for zolbetuksimab omfatter pasienter med CLDN18.2 positiv, HER2-negativ adenokarsinom, uavhengig av svulstens uttrykk av programmert celledød ligand-1 (PD-L1). I norsk klinisk praksis gis kjemoterapi til pasienter der svulsten har lavt/negativ uttrykk av PD-L1 (CPS <5), mens majoriteten av resterende pasienter (PD-L1 CPS ≥5) får kjemoterapi i kombinasjon med PD-L1-hemmeren nivolumab eller pembrolizumab. I studiene er zolbetuksimab sammenlignet direkte med kjemoterapi relevant for norsk klinisk praksis (FOLFOX og CAPOX). SPOTLIGHT og GLOW er dermed godt egnet som dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering av zolbetuksimab hos populasjonen med lavt/negativt PD-L1 uttrykk. I de pivotale studiene utgjorde disse pasientene i overkant av 80 %. Data fra andre internasjonale studier er begrensede, men indikerer at PD-L1 CPS ≥5 kan forekomme hos ca. 20 % – 40 % av pasientene med CLDN18.2 positiv sykdom (1-4).

For majoriteten av resterende pasienter med PD-L1 positiv sykdom og CPS ≥5, gir studiene ikke grunnlag for å vurdere relativ effektstørrelse i forhold til dagens standardbehandling. Derfor har Astellas forsøkt å etablere relativ effekt med en indirekte sammenligning mot PD-(L)1-hemmere. Denne beskrives videre under avsnittet «usikkerhet».

Pasientpopulasjonen med CLDN18.2 positiv sykdom der svulsten også har et høyt PD-L1 uttrykk (CPS ≥10) antas å være liten i norsk klinisk praksis. Generelt sett ses en større behandlingseffekt av PD-(L)1-hemmere med økende grad av PD-L1 uttrykk, og medisinske fageksperter konsultert av DMP antar at zolbetuksimab i liten grad vil bli benyttet hos denne pasientgruppen. Ifølge medisinske fageksperter rekruttert av RHF-ene vil derfor PD-(L)1-hemmere kombinert med kjemoterapi fortsatt være foretrukket standardbehandling for disse pasientene.

I den sammenslåtte analysen basert på de pivotale studiene ga behandling med zolbetuksimab + kjemoterapi en median PFS-fordel på 1 måned, og en median OS gevinst på 2,7 måneder sammenlignet med kjemoterapi. Hasard ratioen (HR) var hhv. 0,71 (95 % KI: 0,61-0,83) og 0,77 (95 % KI: 0,67-0,89) til fordel for zolbetuksimab. Dette ble av EMA vurdert som en klinisk relevant behandlingseffekt i målpopulasjonen. Effekten i totalpopulasjonen var i hovedsak drevet av effektstørrelsen i asiatiske pasienter (PFS HR: 0,55 (95% KI: 0,43, 0,70) og OS HR: 0,65 (95% KI: 0,51, 0,81)). I kaukasier var det ikke entydig at effekten av zolbetuksimab i kombinasjon med kjemoterapi var bedre enn kjemoterapi alene (PFS HR: 0,92 (95% KI: 0,73, 1,18) og OS HR: 0,94 (95% KI: 0,74, 1,19)). Ved det seneste datakuttet var median oppfølgingstid drøyt 30 måneder. Data for OS var modne med 70 % og 79 % av hendelsene nådd i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen.

Totalt 99 % av pasientene i begge armene rapporterte en behandlingsrelatert uønsket hendelse. Forekomsten av Grad ≥ 3 bivirkninger var høyere for zolbetuksimab gitt i tillegg til kjemoterapi sammenliknet med kjemoterapi alene (84 % vs. 74 %). Dette var primært forårsaket av en høyere andel pasienter med gastrointestinale og relaterte bivirkninger (kvalme, oppkast, nedsatt appetitt og asteni) samt økt forekomst av nøyttropeni. Behandlingsopphold var også vanligere med zolbetuksimab enn med kjemoterapi alene (77 % sammenlignet med 54 %) og flere pasienter i zolbetuksimab-armen seponerte en eller flere komponenter av behandlingen pga. bivirkninger (37 % sammenlignet med 32 %). Relevante uønskede hendelser er inkludert i den helseøkonomiske modellen og den modellerte bivirkningsprofilen er i samsvar med den rapporterte bivirkningsprofilen i de kliniske studiene.

Data for livskvalitet er samlet inn med det foretrukne instrumentet EQ-5D og hentet fra samme studie som relativ effekt. Det var ingen forskjeller av betydning mellom armene for etterlevelse eller resultat av livskvalitetsmålene i SPOTLIGHT og GLOW. I DMPs hovedanalyse estimeres det at pasienter som behandles med zolbetuksimab i gjennomsnitt får 0,34 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som behandles med kjemoterapi. Zolbetuksimab gjør at pasienter forblir progresjonsfri lengre og har lengre total overlevelse.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med zolbetuksimab + kjemoterapi er om lag 113 000 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. I den helseøkonomiske analysen er det også inkludert kostnader forbundet med samtidig behandling, etterfølgende behandling, administrasjonskostnader, håndtering av uønskede hendelser samt monitorering og oppfølging av sykdommen. Gjennomsnittlig totalkostnad for et livslangt behandlingsløp med zolbetuksimab + kjemoterapi er ca. 1,3 millioner NOK per pasient (diskontert). Dette er nesten 1 million NOK mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for behandling med kjemoterapi alene.

DMP har estimert at merkostnad for zolbetuksimab + kjemoterapi sammenliknet med kjemoterapi basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen er:

3,0 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

2,4 millioner NOK per vunnet leveår

DMP har gjort en kostnadssammenligning av legemiddelkostnadene basert på maksimal AUP uten mva. for behandling av zolbetuksimab og nivolumab:

Zolbetuksimab koster 46 000 for 14 dager og 1,2 millioner for et år

Nivolumab koster 27 000 for 14 dager og 700 000 for et år

Resultater med konfidensielle priser er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

DMPs vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har estimert at ventrikkel og GEJ adenokarsinom for denne populasjonen behandlet med kjemoterapi har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 15 QALY.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusenes legemiddelbudsjett ved å ta i bruk zolbetuksimab + kjemoterapi ved behandling av aktuell sykdom vil være om lag 55 millioner NOK i det femte budsjettåret. Beregningene er basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen, og forutsetter at det i hovedsak er kjemoterapi som vil fortrenges av en innføring, men at zolbetuksimab + kjemoterapi også vil velges fremfor behandling med nivolumab + kjemoterapi for en andel pasienter (20%). Det er lagt til grunn at 55 pasienter vil behandles med zolbetuksimab + kjemoterapi hvert år dersom metoden innføres. Dersom metoden ikke innføres er det antatt at 48 pasienter er aktuelle for behandling med kjemoterapi og 7 pasienter er aktuelle for behandling med nivolumab + kjemoterapi årlig. Budsjettberegningene er usikre og forenklede. Legemiddelutgiftene er basert på behandlingsvarighet og relativ doseintensitet fra SPOTLIGHT og GLOW. Som omtalt i avsnittet under, tror DMP at tolerabiliteten av zolbetuksimab vil være lavere i norsk klinisk praksis. Dette vil føre til lavere doseintensitet og at flere slutter på behandlingen og følgelig lavere budsjettberegninger.

DMPs vurdering av usikkerhet:

Relevant komparator for norsk populasjon er avhengig av svulstens PD-L1 status, og usikkerhet knyttet til kostnadseffektiviteten av zolbetuksimab skiller seg i subpopulasjonene med PD-L1 lav/negativ vs. PD-L1 positiv sykdom. Hos førstnevnte populasjon er kjemoterapi relevant komparator og DMP har vurdert innsendt helseøkonomisk kostnads-nytteanalyse for denne populasjonen.

Usikkerhet knyttet til resultatet i den helseøkonomiske analysen (PD-L1 CPS <5)

Den største usikkerheten i denne saken er knyttet til overførbareheten av effektdata til norsk klinisk praksis. SPOTLIGHT og GLOW inkluderte en langt høyere andel asiatiske pasienter enn det som forventes i norsk klinisk praksis (totalt ca. 50 % i de to studiene mot <5 % i norsk klinisk praksis). Observerte effektstørrelser for PFS og OS var betydelig høyere i asiatiske sammenlignet med ikke-asiatiske pasienter i de to studiene (se avsnittet «Nytte» over). Heterogeniteten i effektstørrelse mellom asiater versus ikke asiater ble nærmere undersøkt av EMA, som konkluderte med at denne primært var knyttet til forskjeller i tolerabilitet og dermed forskjeller i legemiddeleksponering mellom populasjonene. Data på median kumulativ dose, behandlingsvarighet, relativ doseintensitet, og behandlingsopphold/avbrudd viser konsekvent at den kaukasiske subpopulasjonen får mindre zolbetuksimab (og delvis også mindre oksaliplatin) sammenlignet med den asiatiske subpopulasjonen.

For å minske risikoen for behandlingsopphold/avbrudd er antiemetisk pre-medisinering samt redusert infusjonshastighet anbefalt i preparatomtalen. Disse skiller seg fra studien bl.a. ved at kortikosteroider er anbefalt iht. lokale retningslinjer og ved at det er introdusert mer spesifikke retningslinjer for reduksjon i infusjonshastighet ved kvalme/oppkast og infusjonsrelaterte reaksjoner. Anbefalingene vil trolig bidra til økt tolerabilitet av zolbetuksimab. Det er imidlertid usikkert i hvor stor grad det vil øke legemiddeleksponeringen og dermed forventet effekt av zolbetuksimab i klinisk praksis sammenlignet med i de kliniske studiene.

DMP antar at relativ effektstørrelse observert i kaukasisk/europeisk populasjon i de pivotale kliniske studiene best vil speile effektstørrelsen i norsk populasjon. Astellas har ikke levert data på relativ effekt, behandlingsvarighet eller relativ doseintensitet som gjør det mulig å belyse kostnadseffektiviteten i kaukasisk populasjon gjennom scenarioanalyser. Dersom relativ effekt av zolbetuksimab er dårligere i norsk klinisk praksis enn i totalpopulasjonen i de kliniske studiene, vil dette isolert sett føre til høyere IKER enn beregnet i DMPs hovedanalyse. Lavere legemiddeleksponering vil føre til lavere legemiddelkostnader som isolert vil gi en lavere IKER. Samlet vet vi ikke med sikkerhet hvilken retning lavere relativ effekt og lavere legemiddeleksponering vil ha på IKER, men den vil trolig være høyere enn beregnet i DMPs hovedanalyse.

Den marginale nytteverdien gjør at den helseøkonomiske analysen er sensitiv for små endringer i både kostnader og effekt.

Estimater på relative effektstørrelser er basert på analyser av totalpopulasjonen i studiene. I denne hadde ca. 20 % av pasientene PD-L1 positiv sykdom (CPS ≥ 5). Kjemoterapi alene er ikke relevant komparator hos denne populasjonen. Den prognostiske og effektmodifiserende effekten av PD-L1 hos pasienter med CLDN18.2 positiv ventrikkel/GEJ adenokarsinom er per i dag ikke tilstrekkelig etablert (5-8)

Usikkerhet knyttet til pasienter med PD-L1 positiv sykdom (CPS ≥ 5 og ≥ 10)

I norsk klinisk praksis er førstelinje standardterapi for pasienter som har PD-L1 CPS ≥ 5 , HER2-negativ, lokalt avansert eller metastatisk adenokarsinom i ventrikkel eller GEJ, kjemoterapi i kombinasjon med PD-(L)1 hemmer. Det foreligger ingen direkte sammenliknende studier av zolbetuksimab mot relevant komparator for denne populasjonen. Astellas har gjennomført en nettverksmetaanalyse (NMA) for å belyse den relative effekten av zolbetuksimab + kjemoterapi sammenliknet med nivolumab og pembrolizumab (gitt som tillegg til kjemoterapi) hos pasienter med

PD-L1 positiv sykdom. NMA-en inkluderte de pivotale MT studiene for de tre produktene, og basert på analysen hevder Astellas likeverdig effekt av zolbetuksimab vs. de to PD-(L)1-hemmerene. NMA-en ligger til grunn for en innsendt kostnadsminimeringsanalyse.

DMP mener studiene som er inkludert i NMA-en ikke gir grunnlag for å dokumentere likeverdig effekt fordi de skiller seg blant annet mht. biomarkørstatus. DMP har derfor ikke vurdert NMA-en inngående og resultatene av analysen presenteres ikke i rapporten. DMP noterer at 95 % KI for HR for PFS og OS presentert av firma, er vide og trolig ligger i overkant av det som normalt skulle aksepteres som «likeverdig». DMP vurderer at «likeverdighet» ikke kan etableres basert på NMA-en og det kan derfor ikke utelukkes at effekten av zolbetuksimab er dårligere enn PD-(L)1-hemmere, gitt som tillegg til kjemoterapi i CLDN18.2 og PD-L1 positiv populasjon (CPS $\geq$ 5).

Innholdsfortegnelse

Forord	1
Forenklet oppsummering	3
Sammendrag	6
Metode.....	6
Sykdom.....	7
Helseøkonomisk analyse	8
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden.....	8
Innholdsfortegnelse	13
Liste over tabeller.....	15
Liste over figurer	17
Logg	19
Forkortelser	21
1. Bakgrunn	23
1.1 Oversikt over oppdraget	23
1.1.1 Intervensjon.....	23
1.1.2 Oppdragsramme	23
1.1.3 Bakgrunn for aktuell oppdragsramme	24
1.2 Lokalavansert inoperabel eller metastatisk HER2- negativ, Claudin (CLDN) 18.2 positiv adenokarsinom i ventrikkell eller gastroøsofageal overgang (GEJ)	25
1.2.1 Relevante biomarkører og dagens testpraksis	25
1.2.2 Pasientgrunnlag	26
1.3 Førstelinje behandling av lokalavansert inoperabel eller metastatisk HER2- negativ, CLDN18.2 positiv adenokarsinom i ventrikkell eller gastroøsofageal overgang (GEJ) i norsk klinisk praksis. ...	26
1.4 Forventet plassering av zolbetuksimab i behandlingsalgoritmen.....	27
2. Klinisk evidensgrunnlag	28
2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier	28
2.2 Oversikt over innsendte studier relevante for pasienter med PD-L1 CPS<5	28
2.3 Evidenssyntese for å etablere relativ effekt hos pasienter med PD-L1 CPS ≥5.....	30
3. Analysemetode og PICO	33
3.1 Problemstilling	33
3.2 Helseøkonomisk modell	33
3.3 Pasientpopulasjon	34
3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon	34
3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell.....	36
3.3.3 Norsk klinisk praksis.....	36
3.3.4 DMPs vurdering.....	37
3.4 Intervensjon	38

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	38
3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen	39
3.4.3 DMPs vurdering.....	39
3.5 Komparator.....	41
3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	41
3.5.2 Implementering av komparator(er) i den helseøkonomiske modellen	42
3.5.3 DMPs vurdering.....	43
3.6 Kliniske utfallsmål.....	44
3.6.1 Relativ effekt.....	44
3.6.2 Relativ effekt hos asiatisk vs. ikke asiatisk populasjon	52
3.6.3 Uønskede medisinske hendelser	58
3.6.4 Livskvalitet.....	62
3.7 Ressursbruk og kostnader i helseøkonomisk modell.....	66
3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator.....	66
3.7.2 Andre relevante legemiddelkostnader.....	67
3.7.3 Administrasjonskostnader	68
3.7.4 Kostnader ved uønskede hendelser	68
3.7.5 Kostnader forbundet med helsestadier, monitorering, oppfølging og test av Claudin 18 ..	69
3.7.6 Kostnader for tidsbruk	70
3.7.7 DMPs konklusjon om ressursbruk og kostnader i helseøkonomisk modell	70
4. Analyseresultater	71
4.1 Kostnad-per-QALY analyse.....	71
4.1.1 Firmaets grunnanalyse.....	71
4.1.2 DMPs hovedanalyse	71
4.1.3 Analyser av usikkerhet	73
4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap.....	73
4.3 DMPs vurdering av analyseresultater	74
5. Nivolumab kombinert med kjemoterapi som komparator	75
6. Budsjettberegninger	76
6.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med zolbetuksimab ved ventrikkcelkreft i Norge	76
6.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient.....	76
6.3 Budsjettkonsekvenser	77
6.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett.....	77
Referanser	79
Appendiks 1: Undersøkelser av parametriske kurvetilpasning	82
Appendiks 2: Dokumentasjon av livskvalitet	99
Appendiks 3: Alvorlighetsberegninger	101
Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	104
Vedlegg 2: Kommentarer fra Astellas	105

Liste over tabeller

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder	23
Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen.....	24
Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen	28
Tabell 4: Oversikt over de fire studiene inkludert i nettverksmetaanalysen.	31
Tabell 5. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen	34
Tabell 6: Pasientkarakteristika ved studiestart fra SPOTLIGHT og GLOW.....	35
Tabell 7: PD-L1 CPS status fra SPOTLIGHT og GLOW i subsettet av pasienter med kjent PD-L1 status.	36
Tabell 8. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.	36
Tabell 9. Karakteristikk ved intervensjon (Kilder: Astellas, EPAR, preparatomtale)	38
Tabell 10. Framskrivning av behandlingsvarighet av zolbetuksimab i Astellas sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).	39
Tabell 11. Karakteristikk ved komparator(er) (Kilde: Astellas, EPAR, preparatomtale).....	42
Tabell 12. Framskrivning av behandlingsvarighet av kjemoterapiarmene CAPOX og FOLFOX i Astellas sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).	43
Tabell 13. Framskrivning av PFS i Astellas sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).	46
Tabell 14. Framskrivning av OS i Astellas sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).	48
Tabell 15: Modellering av OS med funksjoner for parametrisering sammenlignet med samlede studiedata fra SPOTLIGHT og GLOW samt to eksterne studiekohorter fra Marsen og Merchant. Fete verdier indikerer funksjon for framskrivning av OS i Astellas sin grunnanalyse.....	49
Tabell 16: Utvalgte baselinje demografiske og sykdoms karakteristika i kaukasier vs. asiatiske pasienter.	52
Tabell 17: Subgruppeanalyse av PFS (per IRC) og OS for kaukasisk og asiatisk populasjon fra SPOTLIGHT og GLOW	53
Tabell 18: Sammenlikning av studielegemiddel behandling i kaukasier vs. asiatiske pasienter.	54
Tabell 19: Sammendrag av deltakere der kvalme eller oppkast førte til doseavbrudd eller seponering av et studiemedikament i SPOTLIGHT/GLOW.	55
Tabell 20: Oppsummering av median PFS og OS i zolbetuksimabgruppen (SPOTLIGHT/GLOW) for pasienter med- vs. uten behandlingsavbrudd eller seponering*	55
Tabell 21: Oppsummering av OS og PFS resultater ved sensurering av hendelser (kvalme eller oppkast) som fører til doseavbrudd eller seponering*	56
Tabell 22: Sammenslått sikkerhetsanalyse for SPOTLIGHT og GLOW.....	59
Tabell 23: Kvalme (N) og oppkast (V) med antiemetisk behandling i SPOTLIGHT og GLOW ved Dag 1 av første behandlingssyklus.	60
Tabell 24: Uønskede hendelser brukt i den helseøkonomiske modellen. Grad ≥ 3 hos $\geq 5\%$ av pasientene i det samlede datasettet (SPOTLIGHT: 09 sep 2022; GLOW: 07 okt 2022).....	61
Tabell 25: Nyttevekter per helsestadium i basert på ulike metoder for beregning. Fete verdier indikerer nyttevektene benyttet i Astellas sin grunnanalyse.....	64
Tabell 26 Nyttetap forbundet med uheldige hendelser (grad $\geq$ hos $\geq 5\%$ av pasientene)	65
Tabell 27. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva.	66
Tabell 28. Kostnader relatert til samtidig behandling med antiemetiske legemidler.....	67
Tabell 29: Kostnader relatert til etterfølgende behandling	67
Tabell 30. Totale kostnader relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser, per pasient, i de to behandlingsarmene	68
Tabell 31: Kostnader relatert til helsestadier, monitorering, oppfølging og test av Claudin (CLDN) 18 ..	69
Tabell 32. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	71

Tabell 33. Enkeltvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i Astellas sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	72
Tabell 34. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.....	72
Tabell 35. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).	73
Tabell 36: Legemiddelkostnad for zolbetuksimab og nivolumab per pakning, behandlingssyklus og år. Priser er med maksimal AUP uten mva.	75
Tabell 37. Antall nye pasienter per år de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.	76
Tabell 38. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for zolbetuksimab + kjemoterapi og komparatorer. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.	77
Tabell 39. Forventet budsjettvirking på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av zolbetuksimab til behandling av voksne pasienter med lokalavansert inoperabel eller metastatisk HER2-negativ adenokarsinom i ventrikkell eller gastroøsofageal overgang (GEJ), hvor tumorene er Claudin (CLDN) 18.2-positive. (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).	78
Tabell 40. Dokumentasjon levert av Astellas for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer	82
Tabell 41: Verdier for statistisk tilpasning med AIC og BIC for behandlingsvarighet fra GLOW og SPOTLIGHT. Fete verdier indikerer funksjoner brukt i Astellas sin grunnanalyse.	85
Tabell 42: Verdier for statistisk tilpasning med AIC og BIC for PFS fra den sammenslåtte analysen med GLOW og SPOTLIGHT. Fete verdier indikerer funksjoner brukt i Astellas sin grunnanalyse.	91
Tabell 43: Verdier for statistisk tilpasning med AIC og BIC for OS fra den sammenslåtte analysen med GLOW og SPOTLIGHT. Fete verdier indikerer funksjoner brukt i Astellas sin grunnanalyse.	96
Tabell 44. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Astellas, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet.....	99
Tabell 45. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Astellas, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell.....	99
Tabell 46: Etterlevelsesrater for EQ-5D-5L i SPOTLIGHT og GLOW.	100

Liste over figurer

Figur 1: Oversikt over studier som inngår i nettverket.....	31
Figur 2: Illustrasjon av modellstruktur (til venstre) og hvordan disse er modellert med partitioned survival model tilnærmingen.....	33
Figur 3: Modellert behandlingsvarighet med KM-data for TTD fra SPOTLIGHT og GLOW sammenstilt med modellert PFS + KM-kurver fra den samlede analysen i DMP sin grunnanalyse. Behandlingsvarighetskurvene er modellert med gamma og PFS er modellert med loglogistisk.....	40
Figur 4: Kaplan-Meier (KM)-kurver for PFS fra den sammenslåtte analysen av GLOW og SPOTLIGHT	44
Figur 5: Forest Plot for subgruppeanalyse av PFS fra SPOTLIGHT og GLOW – fullt analysesett.	45
Figur 6: Kaplan-Meier (KM)-kurver for OS fra den samlede analysen av GLOW og SPOTLIGHT	47
Figur 7: Forest Plot for subgruppeanalyse av OS fra SPOTLIGHT og GLOW – fullt analysesett.	48
Figur 8: Øverst: modellering av OS i Astellas sin grunnanalyse (zolbetuksimab + kjemoterapi: loglogistisk, kjemoterapi: gamma). Nederst: Modellering av OS i DMPs hovedanalyse (zolbetuksimab + kjemoterapi: loglogistisk, kjemoterapi: loglogistisk).....	51
Figur 9: MMRM analyse av endringer i EQ VAS fra SPOTLIGHT øverst og GLOW nederst. Fra det primære datakuttet (SPOTLIGHT: 9 september 2022, GLOW: 7 oktober 2022).	63
Figur 10: Tornadodiagram over enveissensitivitetsanalysene som gir størst utslag på IKER. Parameterne er variert med tilhørende 95 % konfidensintervall eller +/- 20 %.....	73
Figur 11: Parametriserte kurver for behandlingsvarighet av zolbetuksimab + kjemoterapi sammenstilt med observerte KM-kurver med 95 % konfidensintervall (CI) fra GLOW øverst og SPOTLIGHT nederst.....	83
Figur 12: Parametriserte kurver for behandlingsvarighet av kjemoterapi sammenstilt med observerte KM-kurver med 95 % konfidensintervall (CI) fra GLOW øverst og SPOTLIGHT nederst.....	84
Figur 13: Observert glattet hasard sammenstilt med og predikert hasard for de ulike parametriske funksjonene for TTD fra GLOW. Øverst: Zolbetuksimab kombinert med kjemoterapi. Nederst: Placebo kombinert med kjemoterapi.	86
Figur 14: Observert glattet hasard sammenstilt med og predikert hasard for de ulike parametriske funksjonene for TTD fra SPOTLIGHT. Øverst: Zolbetuksimab kombinert med kjemoterapi. Nederst: Placebo kombinert med kjemoterapi.	87
Figur 15: Sammenligning av observerte hasard rater og predikert hasard for behandlingsvarighet fra GLOW studien. Øverst: Zolbetuksimab kombinert med kjemoterapi (CAPOX). Nederst: Placebo kombinert med kjemoterapi (CAPOX).....	88
Figur 16: Sammenligning av observerte hasard rater og predikert hasard for behandlingsvarighet fra SPOTLIGHT studien. Øverst: Zolbetuksimab kombinert med kjemoterapi (FOLFOX). Nederst: Placebo kombinert med kjemoterapi (FOLFOX)	89
Figur 17: Log-kumulativ hasardplott for PFS av zolbetuksimab + CAPOX/FOLFOX versus placebo + CAPOX/FOLFOX.....	90
Figur 18: Schoenfeld residualplott for PFS av zolbetuksimab + CAPOX/FOLFOX versus placebo + CAPOX/FOLFOX.....	90
Figur 19: Parametriserte kurver for PFS sammenstilt med observerte KM-kurver med 95 % konfidensintervall (CI) fra det samlede datasettet fra SPOTLIGHT og GLOW. Øverst: zolbetuksimab + kjemoterapi. Nederst: Kjemoterapi alene.	92
Figur 20: Observert glattet hasard sammenstilt med og predikert hasard for de ulike parametriske funksjonene for PFS fra den sammenslåtte analysen av SPOTLIGHT og GLOW. Øverst: Zolbetuksimab kombinert med kjemoterapi. Nederst: Placebo kombinert med kjemoterapi	93
Figur 21: Sammenligning av observert hasard rate og predikert hasard for de ulike parametriske funksjonene for PFS fra den sammenslåtte analysen av SPOTLIGHT og GLOW. Øverst: Zolbetuksimab kombinert med kjemoterapi. Nederst: Placebo kombinert med kjemoterapi.	94
Figur 22: Log-kumulativ hasardplott for OS av zolbetuksimab + CAPOX/FOLFOX versus placebo + CAPOX/FOLFOX.....	95

Figur 23: Schoenfeld residualplott for OS av zolbetuksimab + CAPOX/FOLFOX versus placebo + CAPOX/FOLFOX.....	95
Figur 24: Parametriserte kurver for OS sammenstilt med observerte KM-kurver med 95 % konfidensintervall (CI) fra det samlede datasettet fra SPOTLIGHT og GLOW. Øverst: zolbetuksimab + kjemoterapi. Nederst: Kjemoterapi alene.	96
Figur 25: Observert glattet hasard sammenstilt med og predikert hasard for de ulike parametriske funksjonene for OS fra den sammenslåtte analysen av SPOTLIGHT og GLOW. Øverst: Zolbetuksimab kombinert med kjemoterapi. Nederst: Placebo kombinert med kjemoterapi.....	97
Figur 26: Sammenligning av observert hasard rate og predikert hasard for de ulike parametriske funksjonene for OS fra den sammenslåtte analysen av SPOTLIGHT og GLOW. Øverst: Zolbetuksimab kombinert med kjemoterapi. Nederst: Placebo kombinert med kjemoterapi.....	98

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for legemiddelet	19-09-2024
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	17-06-2024
Dokumentasjon mottatt hos DMP	09-12-2024
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	29-10-2024
Saken tildelt saksutreder(e)	12-12-2024
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	15-01-2025
Rapport ferdigstilt	02-05-2025
Total tid hos DMP ⁴	144 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	61 dager
Saksbehandlingstid hos DMP⁵	83 dager
Herunder ⁶ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	0 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	3 dager

⁴ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

⁵ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrullet tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

⁶ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

Navn	Tilknytning
Ghazwan Ahmed Dhia Eldin Al-Haidari	OUS
Bente Kristin Abelseth	Helse-Vest
Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

DMP

Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Helga Haugom Olsen	Utredningsleder	Overlege
Solveig Bryn	Saksutreder	Rådgiver
Ingrid Albert	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Hilde Røshol	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Anette Grøvan	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Forkortelser

Forkortelse	Betydning
APT	Absolutt prognosetap
AIC	Akaike information criterion
AUP	Apotekenes utsalgspris
BIC	Bayesian information criterion
BSA	Kroppsoverflateareal
CAPOX	Kapecitabin og Oksaliplatin (også kalt XELOX)
CLDN	Claudin
CPS	Kombinert positiv skår
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
DOR	Duration of response (responsvarighet)
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group funksjonsstatus
EMA	Europeiske legemiddelbyrået
EPAR	Europeisk utredningsrapport
EQ-5D	EuroQuol 5-Dimensjoner
FOLFOX	Fluorouracil, oksaliplatin og kalsiumfolinat
FOLFIRI	Fluorouracil, irinotecan og kalsiumfolinat
GEJ	Gastroøsofageal overgang
HER-2	Human epidermal vekstfaktor reseptor 2
HR	Hasard ratio
HRQoL	Helserelatert livskvalitet
IRC	Uavhengig vurderingskomité
ITT	Intention to treat
IV	Intravenøst
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
KI	Konfidensintervall
KM	Kaplan-Meier
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
ORR	Objektiv responsrate
PD-L1	Programmert celledød ligand-1

PD-1	Programmert celledød - 1
PRO	Pasient rapportert utfallsmål
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
REI	Relativ eksponeringsintensitet
TEAE	Bivirkninger oppstått under behandling
TTCD	Time to clinical deterioration (tid til klinisk forverring)
TTD	Time to treatment discontinuation (tid til seponering av behandling)
UI	Utility index/nyttevekter

1. Bakgrunn

1.1 Oversikt over oppdraget

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at zolbetuksimab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Astellas Pharma A/S (heretter Astellas).

1.1.1 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder

Zolbetuksimab (Vyloy)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	Zolbetuksimab i kombinasjon med fluoropyrimidin- og platinaholdig kjemoterapi, er indisert til førstelinjebehandling av voksne pasienter med lokalavansert inoperabel eller metastatisk HER2- negativ adenokarsinom i ventrikkel eller gastroøsofageal overgang (GEJ), hvor tumorene er Claudin 18.2-positive.
Andre godkjente indikasjoner	Ingen.
Virkningsmekanisme	Zolbetuksimab er et monoklonalt antistoff som binder seg til proteinet Claudin 18.2 som finnes på overflaten av maligne gastriske epitelceller. Interaksjon av zolbetuksimab med Claudin 18.2 fører til utstrakt celledød via antistoff avhengig cellulær cytotoksisitet og komplement avhengig cytotoksisitet.
Dosering ved relevant indikasjon	Den anbefalte dosen skal beregnes på grunnlag av kroppsoverflateareal (BSA) når det gjelder zolbetuksimab-metningsdosen og vedlikeholdsdosene. Forventet dosering er 800 mg/m ² intravenøst (IV) som startdose etterfulgt av 600 mg/m ² IV hver 3 uke eller 400 mg/m ² IV hver 2. uke. Behandling gis til progresjon eller uakseptabel toksisitet.

1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er et nytt virkestoff og fikk markedsføringstillatelse 19.09.2024. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen

Oversikt over oppdragsrammen		
Bestilling	En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse), gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter, basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør for zolbetuximab (Vyloy) i kombinasjon med fluoropyrimidin- og platinaholdig kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med lokalavansert inoperabel eller metastatisk HER2- negativ adenokarsinom i ventrikkel eller gastroøsofageal overgang (GEJ), hvor tumorene er Claudin (CLDN) 18.2-positive. Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.	
Analysetype(r)	Kostnad-per-QALY analyse mot kjemoterapi og kostnadsminimeringsanalyse mot nivolumab og pembrolizumab (PD-1*-hemmere).	
PICO		
	Beskrivelse	Kapittel for utredning
Populasjon	Hele populasjonen omfattet av godkjent indikasjon	3.3
Intervensjon	Zolbetuksimab i kombinasjon med fluoropyrimidin- og platinaholdig kjemoterapi.	3.4
Komparator	Pasienter med HER2-negativ adenokarsinom og PD-L1 negativ sykdom (kombinert positiv skår (CPS) <5): Fluoropyrimidin- og platinaholdig kjemoterapi. Pasienter med HER2-negativ adenokarsinom og PD-L1 positiv sykdom og CPS ≥5-<10: Fluoropyrimidin- og platinaholdig kjemoterapi i kombinasjon med nivolumab (ID2021_041). Pasienter med HER2-negativ adenokarsinom og PD-L1 positiv sykdom og CPS ≥10: ifølge medisinske fageksperter rekruttert av RHF-ene forventes denne populasjonen å ha bedre effekt av PD-1-hemmere kombinert med kjemoterapi og vil ikke være aktuelle for behandling med zolbetuksimab.	3.5
Utfallsmål	Total overlevelse (OS), progresjonsfri overlevelse (PFS), EuroQuol 5-Dimensjoner (EQ-5D) (kvalitetsjusterte leveår (QALYs)), ressursbruk.	3.6

*Programmert døds ligand-1

Metodevurderingen er basert på to randomiserte, kontrollerte, fase 3 studier som sammenligner effekt og sikkerhet av zolbetuksimab gitt i tillegg til kjemoterapi med kjemoterapi alene. Kjemoterapiregimene (CAPOX og FOLFOX) undersøkt i studiene er relevante for norsk klinisk praksis.

1.1.3 Bakgrunn for aktuell oppdragsramme

I den opprinnelige innsendelsen (17.09.2024) leverte Astellas en kostnadsminimeringsanalyse av zolbetuksimab mot PD-1-hemmerne nivolumab og pembrolizumab, gitt som tillegg til kjemoterapi. Analysen la til grunn at majoriteten av pasientene i norsk klinisk praksis har PD-L1 positiv sykdom (CPS ≥1), og at kombinasjonsbehandling med PD-(L)1-hemmere derfor er relevant komparator for norske forhold. Denne analysen var ikke i tråd med bestillingen, og DMP vurderte at den ikke var tilstrekkelig for å belyse konstandeseffektiviteten av zolbetuksimab i hele målpopulasjonen. Per nå er PD-(L)1-hemmere kun innført til pasienter der svulsten har en CPS ≥5. Denne populasjonen utgjorde kun ca. 20 % av pasientene i de to pivotale studiene av zolbetuksimab. Resterende pasienter (ca. 80 % i studiene med zolbetuksimab) med PD-L1 CPS <5, behandles per i dag med kjemoterapi alene, og det var dette som var komparator i de kliniske studiene. DMP ba derfor om en kostnad-per-QALY (CUA) analyse mot kjemoterapi basert på de pivotale kliniske studiene for zolbetuksimab. Innsendt CUA reflekterer en erstatning av dagens behandling hos majoriteten av pasientene. Det foreligger ikke data som muliggjør en vurdering av kostnadseffektiviteten av zolbetuksimab sammenlignet med nivolumab hos pasienter med PD-L1 positiv sykdom (CPS ≥5). Andelen pasienter forventes å

væreliten i norsk klinisk praksis, da nivolumab kun delvis vil bli erstattet (pasienter med Claudin 18.2 positiv og PD-L1 positiv sykdom med CPS ≥ 5 -<10) og valg mellom nivolumab versus zolbetuksimab kombinert med kjemoterapi vil baseres på en klinisk vurdering. DMP vil presentere en kostnadssammenligning av zolbetuksimab + kjemoterapi versus nivolumab + kjemoterapi i tillegg til CUA-en.

1.2 Lokalavansert inoperabel eller metastatisk HER2- negativ, Claudin (CLDN) 18.2 positiv adenokarsinom i ventrikkel eller gastroøsofageal overgang (GEJ)

Lokalavansert inoperabel eller metastatisk karsinom i ventrikkel (magesekken) eller gastroøsofageal overgang (GEJ) betegner en fremskreden kreftsykdom som ikke kan kureres. Adenokarsinomer er kreftsykdom som kommer fra kjertelvev ved 95 % av tilfellene. Ventrikkelkreft er den femte mest vanlige kreftformen og den fjerde ledende årsaken til kreftdød globalt (9). Kreft i GEJ og ventrikkelkreft blir ofte gruppert sammen på grunn av deres nære lokasjon og tilsvarende histologi (10). Det er en betydelig forskjell i forekomst og dødelighet mellom kjønnene, da menn har omtrent dobbelt så høy risiko for å utvikle sykdommen sammenlignet med kvinner. Andre risikofaktorer inkluderer økt alder (≥ 70 år), fedme, røyking og kosthold. Øst-Asia, spesielt Kina, utgjør omtrent 60 % av de globale tilfellene av ventrikkelkreft.

Sykdommen gir som regel lite symptomer i tidlige faser, som gjør at diagnosen ofte stilles sent (11). Når sykdommen har nådd et avansert stadium kan det forekomme symptomer som vedvarende magesmerter, kvalme, vekttap, matvareintoleranse og blødninger. Prognosen for pasienter med ventrikkelkreft er vanligvis dårlig, spesielt ved avansert eller metastatisk sykdom. For pasienter med inoperable eller metastatiske tilfeller av HER2-negative ventrikkel- eller GEJ-kreft er den forventede median overlevelsen under ett år med dagens standardbehandling (9).

1.2.1 Relevante biomarkører og dagens testpraksis

Ventrikkelkreft kan være forbundet med ulike biomarkører, der visse er styrende for behandlingsvalg. Aktuell indikasjon omfatter pasienter som er negative for HER2 (Human Epidermal vekstfaktor Reseptor 2), positive for Claudin 18.2 (CLDN 18.2) og uselekterte for Programmert celledød ligand-1 (PD-L1).

HER-2

HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2) tilhører en familie av transmembran enzymkoblede reseptorer som er viktige for cellevekst og differensiering. HER2 kan fungere som et proto-onkogen og aktiveres ved dimerisering med andre reseptorer i familien, noe som utløser signaloverføring og cellevekst. Den binder ikke til en ligand direkte, men fungerer som en co-reseptor for andre reseptorer som gjør det. Overuttrykk av HER2 fører til ukontrollert cellevekst og er ofte knyttet til aggressiv kreftutvikling og dårligere prognose. HER2 er etablert som en prediktiv biomarkør for HER2-mårettede terapier. Ved ventrikkelkreft er det en prediktiv biomarkør for behandling med trastuzumab. Omtrent 80 % av pasientene med lokalt avansert eller metastatisk ventrikkel/GEJ adenokarsinom er HER2 -negative (12).

PD-L1

Uttrykk av PD-L1 er en godt kjent mekanisme tumorceller kan benytte for å unngå immunsystemet ved å hemme T-celler og dermed hindrer disse i å drepe kreftcellen. Blokade av bindingen mellom ligand og reseptor kan aktivere T-cellene og dermed bidra til immunmediert destruksjon av kreftcellene. Høy PD-L1-ekspresjon (f.eks. CPS ≥ 5 eller ≥ 10) er assosiert med bedre respons på PD-(L)1-hemmere i flere krefttyper, inkludert gastrisk kreft (13). Den prognostiske betydningen av PD-L1 ved gastrisk kreft er per i dag ikke tilstrekkelig etablert (5, 7, 8).

Combined Positive Score (CPS) er et scoringssystem for uttrykk av PD-L1 på vevssnitt fra kreftbiopsier. CPS er definert som antall PD-L1 positive celler (tumorceller, makrofager og lymfocytter) delt på antall levedyktige tumorceller, multiplisert med 100. Resultatet av beregningen kan potensielt overstige 100, men den maksimale poengsummen er definert som CPS 100 (11).

Det finnes ingen publiserte data fra norsk klinisk praksis om andelen pasienter med moderat til høyt uttrykk av PD-L1 (CPS ≥ 5 eller ≥ 10) i HER2-negativ, CLDN18.2-positiv gastrisk/gastroøsofageal adenokarsinom. I de pivotale studiene utgjorde disse pasientene i underkant av 20 %. Data fra andre internasjonale studier er svært begrensede, men indikerer at PD-L1 CPS ≥ 5 kan forekomme hos ca. 20 - 40% av pasientene som er CLDN18.2 positive. (1-4).

CLDN18.2

CLDN18.2 er et transmembrant protein som bidrar til dannelsen av tette celleforbindelser (tight junctions). CLDN18.2 uttrykkes i normal ventrikkelslimhinne og er funnet i omtrent 80 % av primære ventrikkeladenokarsinomer. CLDN uttrykkes også i metastaser, inkludert i lymfeknuter og fjernmetastaser som i lunger og eggstokker. Det er ikke påvist i andre normale celler i kroppen. Flere kliniske studier, inkludert retrospektive analyser, har vist at omtrent 40–50 % av pasienter med HER2-negativt adenokarsinom i ventrikkel/GEJ har CLDN18.2-positiv svulster, definert som moderat til sterkt membranuttrykk i ≥ 75 % av tumorcellene (14, 15).

CLDN18.2 er en ny biomarkør, og rutinemessig testing er ennå ikke standardisert i norske sykehus. Likevel vurderes implementering som relativt enkel, siden dagens biomarkørtesting allerede inkluderer MSI, EBV (EBER-ISH), PD-L1 CPS og HER2.

1.2.2 Pasientgrunnlag

I Norge er kreft i spiserør og magesekk relativt sjeldne kreftformer. I 2023 ble det diagnostisert 870 nye tilfeller av kreft i spiserør eller magesekk i Norge. Av disse var 343 tilfeller spiserørskreft og 527 tilfeller magesekkreft (16). Median alder ved diagnose er 71 år for spiserørskreft og 73 år for magesekkreft (11).

Ifølge medisinske fageksperter, vil aktuell pasientgruppe være på om lag 40-70 pasienter per år i Norge. Av disse antas ca. 5-10 pasienter også være positive for PD-L1 (CPS ≥ 5).

1.3 Førstelinje behandling av lokalavansert inoperabel eller metastatisk HER2- negativ, CLDN18.2 positiv adenokarsinom i ventrikkel eller gastroøsofageal overgang (GEJ) i norsk klinisk praksis.

Lokalavansert inoperabel eller metastatisk ventrikkel eller gastroøsofagealt adenokarsinom er vanligvis ikke mulig å helbrede. Hensikten med systemisk behandling er å stabilisere sykdommen, lindre plager, forlenge tid til sykdomsutvikling og øke levetiden. Adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang og spiserør regnes som tilsvarende sykdommer og anbefalt behandling for sykdommene er tilnærmet lik.

I Norge foreligger det Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for utredning, behandling og oppfølging av kreft i spiserør og magesekk utgitt av Helsedirektoratet (11). Anbefalt førstelinjebehandling ved lokalavansert inoperabel eller metastatisk HER2 -negativ adenokarsinom er fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi. Ved PD-L1 positiv sykdom gis tillegg av PD-(L)1-hemmere.

Anbefalte kjemoterapiregimer inkluderer CAPOX (XELOX), FOLFOX eller evt. et annet platinum/5-FU regime. Nivolumab er innført som tillegg til første linjes kjemoterapi for pasienter som har PD-L1 positiv sykdom med CPS ≥ 5 , mens pembrolizumab kun er innført for de med CPS ≥ 10 . Tislelizumab er også nylig innført via Nye Metoder, for samme indikasjon som nivolumab. Denne vil dermed kunne benyttes på lik linje med nivolumab.

Ved HER2-positiv sykdom er kjemoterapi i kombinasjon med trastuzumab standard førstelinje behandling. Disse pasientene omfattes ikke av den godkjente indikasjonen for zolbetuksimab.

Ifølge medisinske fageksperter, følges det nasjonale handlingsprogrammet i klinikken. Fra andre linje og utover gis irinotekan eller taxanhodig kjemoterapi.

1.4 Forventet plassering av zolbetuksimab i behandlingsalgoritmen

Zolbetuksimab gis som tillegg til standard kjemoterapi og den godkjente indikasjonen begrenser bruken til behandling i første linje.

Ifølge medisinske fageksperter, vil zolbetuksimab gitt som tillegg til kjemoterapi være førstevalget for pasienter med HER2-negative svulster og lavt PD-L1-uttrykk (CPS < 5).

For pasienter med HER2-negative svulster og et moderat PD-L1 uttrykk (CPS ≥ 5 - < 10) vil zolbetuksimab gitt i tillegg til kjemoterapi være et behandlingsalternativ på lik linje med nivolumab i tillegg til kjemoterapi. Valget vil baseres på en klinisk vurdering og etter hvert erfaring av behandling hvis zolbetuksimab blir innført.

For pasienter med HER2-negative svulster og et høyt PD-L1 uttrykk (CPS ≥ 10), vil PD-(L)1-hemmere kombinert med kjemoterapi fortsatt være foretrukket standardbehandling. Zolbetuksimab vil kunne vurderes hos CLDN18.2-positive pasienter der PD-(L)1-hemmere ikke er aktuelt.

DMPs konklusjon om komparator

DMP mener relevant komparator vil avhenge av svulstens PD-L1 uttrykk:

For pasienter med HER2 negativ, CLDN18.2 positiv sykdom der svulsten har et negativt/lavt PD-L1 uttrykk (CPS < 5) er fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi relevant komparator. Dette antas å utgjøre majoriteten av populasjonen i norsk klinisk praksis (ca. 80% basert på de pivotale studiene).

For pasienter med HER2 negativ, CLDN18.2 positiv sykdom der svulsten har et moderat uttrykk av PD-L1 (CPS ≥ 5 - < 10 , ca. 20 % av pasientpopulasjonen i de kliniske studiene) er relevant komparator kjemoterapi som beskrevet over med tillegg av nivolumab. Valg av behandling vil baseres på en klinisk vurdering av hver enkelt pasient.

Pasientpopulasjonen med HER2 negativ, CLDN18.2 positiv sykdom der svulsten også har et høyt PD-L1 uttrykk (CPS ≥ 10) antas å være liten i norsk klinisk praksis. Både pembrolizumab og nivolumab er innført som førstelinjebehandling hos denne populasjonen. Generelt ses en større behandlingseffekt av PD-(L)1-hemmere med økende grad av PD-L1 uttrykk, og medisinske fageksperter konsultert av DMP antar at zolbetuksimab i liten grad vil bli benyttet hos pasienter med PD-L1 CPS ≥ 10 .

2. Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

Astellas har gjennomført et systematisk litteratursøk (SLR) i relevante databaser for å identifisere og oppsummere publiserte studier på effekt og sikkerhet av ulike behandlinger hos pasienter med lokalt avansert inoperabel eller metastatisk ventrikkel eller GEJ adenokarsinom. Det systematiske litteratursøket identifiserte totalt fire studier som ble vurdert som relevante for denne metodevurderingen:

- SPOTLIGHT og GLOW (beskrevet i avsnitt 2.2) som sammenlikner zolbetuksimab i tillegg til kjemoterapi med kjemoterapi alene. Disse to pivotale studiene lå til grunn for MT for zolbetuksimab og er benyttet i kostnad-per-QALY-analysen.
- I tillegg til SPOTLIGHT og GLOW identifiserte SLR to randomiserte kontrollerte studier, som lå til grunn for MT-ene til nivolumab (Checkmate 649) og pembrolizumab (KEYNOTE-859), som relevante for en indirekte sammenligning av zolbetuksimab mot de respektive produktene.

DMPs konklusjon om innsendt litteratursøk

Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er tilstrekkelig dokumentert. DMP finner det akseptabelt at relativ effekt baserer seg på de pivotale studiene for zolbetuksimab i PD-L1 lav/negativ populasjon og på de pivotale MT studiene for nivolumab og pembrolizumab hos pasienter med PD-L1 positiv sykdom (CPS ≥5). Det er derfor ikke gjort noen inngående vurdering av SLR. Evidenssynstesen er nærmere beskrevet i avsnitt 2.3.

2.2 Oversikt over innsendte studier relevante for pasienter med PD-L1 CPS<5

Kostnad-per-QALY analysen benytter seg av sammenslåtte data fra de to pivotale studiene som lå til grunn for MT for zolbetuksimab (SPOTLIGHT og GLOW). Analysen er kun relevant for populasjonen med PD-L1 lav/negativ sykdom. Disse antas utgjøre ca. 80% av pasientene i norsk klinisk praksis. Studiene er oppsummert i Tabell 3 under.

Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen

SPOTLIGHT (17)	
Studie ID	8951-CL-0301 (NCT03504397)
Design	Fase 3, randomisert, placebokontrollert, dobbelblindet
Studielokasjon	Global
Populasjon	Voksne (≥18 år) pasienter med CLDN18.2-positiv (definert som ≥75 % av tumorcellene som viser moderat til sterk membranøs CLDN18-farging), HER2-negativ (basert på lokal eller sentral evaluering), tidligere ubehandlet, lokalt avansert ikke operabel eller metastatisk adenokarsinom i ventrikkel eller gastroøsofageal overgang (GEJ), med radiologisk evaluerbar sykdom (målbar eller ikke-målbar) i henhold til RECIST versjon 1.1; Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) funksjonsstatus på 0 eller 1; og tilstrekkelig organfunksjon. Pasienter ble ekskludert dersom de hadde mottatt tidligere systemisk kjemoterapi for lokalt avansert inoperabelt eller metastatisk ventrikkel/GEJ-adenokarsinom (pasienter kunne ha fått enten neo-adjuvant eller adjuvant kjemoterapi, immunterapi eller andre systemiske kreftbehandlinger så lenge den ble fullført ≥6 måneder før randomisering).

	Stratifiseringsfaktorer var region, antall organer med metastaser og tidligere gastrektomi. Totalt 565 pasienter ble innrullert i studien, 283 til intervensjonsarmen og 282 til komparatorarmen.
Intervensjon	Zolbetuksimab intravenøst (IV) (800 mg/m ² startdose etterfulgt av 600 mg/m ² hver 3. uke) pluss mFOLFOX6 (hver 2. uke). Behandling til progresjon eller uakseptabel toksisitet.
Komparator	Placebo pluss mFOLFOX6 (hver 2. uke): IV oksaliplatin 85 mg/m² samtidig med folinsyre 400 mg/m² (eller levofolinat 200 mg/m²), etterfulgt av fluorouracil (5-FU) 400 mg/m² IV bolus, og deretter kontinuerlig infusjon av 5-FU 2400 mg/m² over 46 til 48 timer. Alle pasienter mottok opp til 12 mFOLFOX6 behandlinger. Pasientene kunne deretter fortsette å motta 5-FU og folinsyre inntil de møtte kriteriene for behandlingsseponering.
Primært endepunkt	Progresjonsfri overlevelse (PFS) basert på Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v.1.1 vurdert av en uavhengig vurderingskomité (independent review committee, IRC).
Viktige sekundære endepunkter	Total overlevelse (OS) Tid til klinisk forverring (Time to clinical deterioration, TTCD) Objektiv respons rate (ORR) Respons varighet (Duration of response, DOR) Helserelatert livskvalitet (HRQoL) Sikkerhet
Observasjonstid	Median oppfølgingstid var 33,28 måneder i zolbetuksimab+ FOLFOX-armen og 31,38 måneder i placebo + FOLFOX-armen.
Datakutt	Primær effektanalyse: 09 sep 2022 Endelig OS-analyse: 08 sep 2023
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja
GLOW (18)	
Studie ID	8951-CL-0302, NCT03653507
Design	Fase 3, randomisert, placebokontrollert, dobbelblindet
Studielokasjon	Global.
Populasjon	Voksne (≥18 år) pasienter med CLDN18.2-positiv (definert som ≥75 % av tumorcellene som viser moderat til sterk membranøs CLDN18-farging), HER2-negativ (basert på lokal eller sentral evaluering), tidligere ubehandlet, lokalt avansert ikke operabel eller metastatisk adenokarsinom i ventrikkell eller gastroøsofageal overgang (GEJ), med radiologisk evaluerbar sykdom (målbar eller ikke-målbar) i henhold til RECIST versjon 1.1; Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) funksjonsstatus på 0 eller 1; og tilstrekkelig organfunksjon. Pasienter ble ekskludert dersom de hadde mottatt tidligere systemisk kjemoterapi for lokalt avansert inoperabel eller metastatisk ventrikkell/GEJ-adenokarsinom (pasienter kunne ha fått enten neo-adjuvant eller adjuvant kjemoterapi, immunterapi eller andre systemiske kreftbehandlinger så lenge den ble fullført ≥6 måneder før randomisering). Stratifiseringsfaktorer var region, antall organer med metastaser og tidligere gastrektomi.

	Totalt 507 pasienter ble innrullert i studien, 254 til intervensjonsarmen og 253 til komparatorarmen.
Intervensjon	Zolbetuksimab intravenøst (IV) (800 mg/m ² startdose etterfulgt av 600 mg/m ² hver 3. uke) pluss CAPOX (hver 2. uke). Behandling til progresjon eller uakseptabel toksisitet.
Komparator	Placebo pluss CAPOX: IV oksaliplatin 130 mg/m ² (minimum 2 timers infusjon) på dag 1 av hver 21-dagers syklus sammen med kapecitabin 1000 mg/m ² oralt to ganger per dag på dag 1-14 av hver 21-dagers syklus. Alle pasienter mottok opptil 8 CAPOX behandlinger. Etter maksimalt 8 behandlinger med oksaliplatin kunne pasientene fortsette å motta kapecitabin inntil de oppfylte kriteriene for behandlingsseponering.
Primært endepunkt	Progresjonsfri overlevelse (PFS) basert på Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v.1.1 vurdert av en uavhengig vurderingskomité (independent review committee, IRC).
Viktige sekundære endepunkter	Total overlevelse (OS) Tid til klinisk forverring (Time to clinical deterioration, TTCD) Objektiv respons rate (ORR) Respons varighet (Duration of response, DOR) Helserelatert livskvalitet (HRQoL) Sikkerhet
Observasjonstid	Median oppfølgningstid var 31,70 måneder i zolbetuksimab + CAPOX-armen og 32,95 måneder i placebo+ CAPOX-armen (finalt datakutt).
Datakutt	Primær effekt analyse: 07 okt 2022 Endelig OS-analyse: 12 januar 2024
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja.

DMPs vurdering

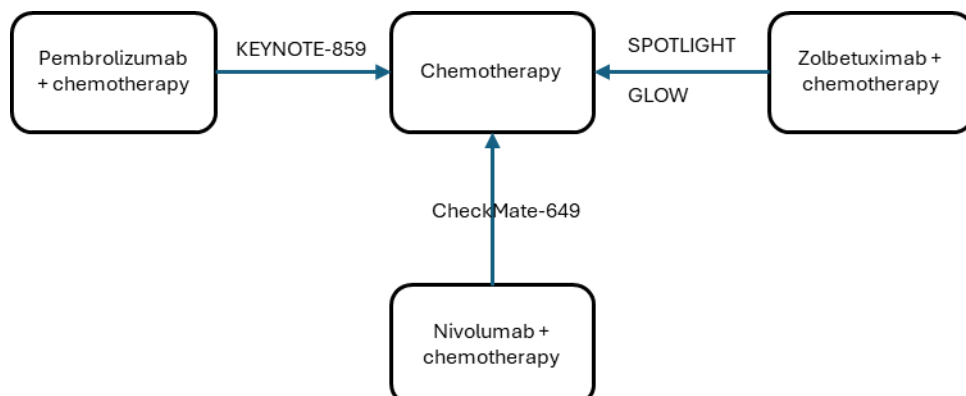
SPOTLIGHT og GLOW var begge hovedstudier for markedsføringstillatelsen av zolbetuksimab. Begge studiene er globale, dobbelt blindede, randomiserte, placebokontrollerte fase 3 studier. Komparator i studiene (FOLFOX eller CAPOX) er relevant for norske pasienter der svulsten er negativ for- eller har et lavt uttrykk av PD-L1 (CPS <5). DMP vurderer at data fra de to studiene kan være egnet som dokumentasjonsgrunnlag for å gjøre en helseøkonomisk analyse i denne pasientpopulasjonen. Studiens overførbarhet til norske forhold vurderes i Kapittel 3.3. I populasjonen med PD-L1 positiv sykdom (CPS ≥5), gir studiene ikke grunnlag for å vurdere relativ effektstørrelse i forhold til dagens standardbehandling. Denne populasjonen diskuteres videre i Kapittel 2.3.

2.3 Evidenssyntese for å etablere relativ effekt hos pasienter med PD-L1 CPS ≥5.

For pasientpopulasjonen med PD-L1 positiv sykdom, er relevant komparator i norsk klinisk praksis PD-(L)1 hemmer i kombinasjon med kjemoterapi. Da det ikke foreligger direkte sammenliknende studier mot relevant komparator for denne populasjonen, har Astellas gjennomført en nettverksmetaanalyse for å belyse den relative effekten av zolbetuksimab sammenliknet med nivolumab (PD-L1 CPS ≥5) og pembrolizumab (PD-L1 CPS ≥1) gitt i tillegg til kjemoterapi.

Nettverksmetaanalysen baserer seg på et systematisk litteratursøk (Kapittel 2.1) og inkluderer de to pivotale studiene for zolbetuksimab (SPOTLIGHT og GLOW), samt de to randomiserte fase 3 studiene

som lå til grunn for MT for nivolumab (CheckMate 649) og pembrolizumab (Keynote 859) gitt som tillegg til kjemoterapi (Figur 1 og Tabell 4).



Figur 1: Oversikt over studier som inngår i nettverket

Merk: Kjemoterapinoden i nettverket representerer CAPOX (Q3W), FOLFOX eller mFOLFOX6 (Q2W), FP (Q3W) eller XELOX (Q3W). Forkortelser: CAPOX capecitabin og oksaliplatin; FP 5-fluorouracil + cisplatin; FOLFOX, folinsyre i kombinasjon med fluorouracil og oksaliplatin; mFOLFOX6 modifisert FOLFOX; XELOX capecitabin pluss oksaliplatin.

Tabell 4: Oversikt over de fire studiene inkludert i nettverksmetaanalysen.

	SPOTLIGHT (19)	GLOW (20)	CheckMate-649 (21)	KEYNOTE-859 (22)
Studiens design	Fase III, dobbeltblindet RCT	Fase III, dobbeltblindet RCT	Fase III, randomisert, åpen	Fase III, dobbeltblindet RCT
Populasjon	CLDN18.2-positiv, HER2-negativ lokalt avansert inoperabel /metastatisk G/GEJ-adenokarsinom	CLDN18.2-positiv, HER2-negativ lokalt avansert inoperabel/ metastatisk G/GEJ-adenokarsinom	HER2-negativ, lokalt avansert inoperabel / metastatisk, G/GEJ eller øsofagalt adenokarsinom, uavhengig av PD-(L)1-uttrykk	HER2-negativ, lokalt avansert inoperabel/ metastatisk G/GEJ-adenokarsinom med kjent PD-(L)1-uttrykk
Intervensjon	Zolbetuksimab + mFOLFOX6 (n = 283)	Zolbetuksimab + CAPOX (n = 254)	Nivolumab + CAPOX/FOLFOX (n = 789)	Pembrolizumab + CAPOX/CF (n = 790)
Komparator	mFOLFOX6 (n = 282)	CAPOX (n = 253)	CAPOX/FOLFOX (n = 792)	CAPOX/CF (n = 789)
Primært endepunkt	PFS	PFS	PFS og OS (pasienter med CPS $\geq$ 5)	OS (pasienter med CPS $\geq$ 1)
Median oppfølgingstid	31,38–33,28 måneder*	31,70–32,95 måneder*	Ikke rapportert (minimum oppfølging 48,1 måneder)	31 måneder

Forkortelser: CAPOX, kapecitabin og oksaliplatin; CLDN18.2, claudin 18.2; CF, fluorouracil + cisplatin; CPS, kombinert positiv skår; FOLFOX, folinsyre i kombinasjon med fluorouracil og oksaliplatin; G/GEJ, kreft i mage-/gastroøsofageal overgang; HER2, human epidermal vekstfaktorreseptor 2; mFOLFOX6, modifisert folinsyre i kombinasjon med fluorouracil og oksaliplatin; OS, total overlevelse; PD-(L)1, programmert dødsligand 1; PFS, progresjonsfri overlevelse; RCT, randomisert kontrollert studie.

Merk: * Median oppfølging for OS varierte mellom behandlingsarmene; Derfor er det inkludert en variasjonsbredde.

De fire studiene som inngår i nettverket har et sammenlignbart design, innrullerte en liknende målpopulasjon, baserte seg på platinum-baserte kjemoterapiregimer og hadde PFS eller OS som primært eller viktig sekundært endepunkt. En grunnleggende forskjell er imidlertid at studiene av zolbetuksimab kun inkluderte pasienter med CLDN18.2-uttrykk, mens PD-(L)1-studiene hovedsakelig

innrullerte PD-L1 positive pasienter og samlet ikke inn data på CLDN18.2-status. Videre inkluderte studiene en varierende andel asiatiske pasienter; fra 25 % i CheckMate til 50 % i de sammenslåtte dataene fra GLOW og SPOTLIGHT.

Hasard ratio for OS og PFS ble sammenlignet ved hjelp av separate Bucher-analyser (zolbetuksimab vs. henholdsvis pembrolizumab og nivolumab). PD-L1 CPS er en kjent prediktiv faktor for behandlingseffekten av PD-(L)1-hemmere. Det ble derfor utført sensitivitetsanalyser basert på PD-L1 CPS ved baseline for de to PD-L1 studiene, CheckMate-649 og KeyNote-859. Alle analysene brukte resultater fra de sammenslåtte ITT-populasjonene i GLOW og SPOTLIGHT.

DMPs vurdering

Astellas hevder likeverdig effekt av zolbetuksimab vs nivolumab og pembrolizumab, basert på resultatene fra den innleverte NMA-en. Denne konklusjonen ligger til grunn for den innsendte kostnadsminimeringsanalysen av zolbetuximab vs. nivolumab og pembrolizumab. DMP mener det er flere usikkerhetsmomenter knyttet til validiteten av den indirekte sammenlikningen, og har ikke brukt resultatene fra NMA-en videre i utredningen. Det er således ikke gjort noen inngående vurdering av NMA-en.

Overordnet er følgende svakheter identifisert:

En påstand om non-inferiority forutsetter at zolbetuksimab "ikke er vesentlig dårligere" enn standardbehandlingen. Konklusjonen fra Astellas baserer seg på en påstand om manglende statistisk signifikant forskjell mellom de to behandlingene. Dette er ikke tilstrekkelig for å kunne konkludere om non-inferiority, da effektforskjellen mellom armene allikevel kan være substansiell, avhengig av bredden på konfidensintervallene (KI). I den aktuelle analysen var KI for HR i totalpopulasjonene og i sub-populasjoner stratifisert på PD-L1 uttrykk relativt vide, med øvre KI som trolig ligger i overkant av det som skulle aksepteres som «likeverdig». Basert på den innsendte NMA-en er det dermed ikke mulig å utelukke at zolbetuksimab ikke har en lavere effektstørrelse enn dagens standardbehandling, og likeverdighet kan dermed ikke etableres.

Generelt forutsetter indirekte sammenlikninger at antagelsen om exchangeability (similarity, homogeneity, consistency) er oppfylt. Dette lar seg ikke verifisere i den aktuelle saken, blant annet fordi pasientpopulasjonen i de fire inkluderte studiene skilte seg vesentlig mht. biomarkørstatus. Mens de to studiene av zolbetuksimab (SPOTLIGHT og GLOW) selekterte pasienter med CLDN18.2 positiv sykdom, inkluderte de to komparator studiene (CheckMate og KeyNote) en betydelig større andel PD-L1 positive (CPS ≥ 5) pasienter, og CLDN18.2 status i disse studiene er ikke kjent. NMA-en forutsetter dermed at disse biomarkørene ikke har noen prognostisk eller effektmodifiserende betydning. Per i dag finnes det begrensede og dels motstridende data som belyser den effektmodifiserende og/eller prognostiske betydningen av CLDN18.2 og PD-L1 (1, 4-7). Disse dataene anses ikke tilstrekkelige for å støtte antagelsen om manglende betydning av de to biomarkørene.

I tillegg kunne analysen ikke fullt ut redegjøre for forskjeller i pasientkarakteristika (f.eks. ved bruk av meta-regresjon) da det ikke var nok data til å estimere meta-regresjonskoeffisientene.

DMPs konklusjon

Studiene som er inkludert i innsendt NMA gir ikke et grunnlag for å dokumentere likeverdig effekt fordi de skiller seg blant annet mht. biomarkørstatus. DMP har derfor ikke vurdert NMA-en inngående og vil ikke presentere resultatene av analysen. DMP noterer at KI for de ulike HR presentert av firma, er vide og trolig ligger i overkant av det som normalt skulle aksepteres som «likeverdig». DMP kan derfor ikke utelukke at effekten av zolbetuksimab er dårligere enn PD-(L)1-hemmere, gitt som tillegg til kjemoterapi i CLDN18.2 og PD-L1 positiv populasjon (CPS ≥ 5), og likeverdighet kan dermed ikke etableres.

3. Analysemetode og PICO

Dette kapitlet og kapittel 4 presenterer innsendt dokumentasjon og DMPs vurdering av pasientgruppen med PD-L1 CPS <5 , hvor relevant komparator er kjemoterapi. Kapittel 5 presenterer en kostnadssammenligning av zolbetuksimab mot relevant komparator, nivolumab, hos pasientgruppen med PD-L1 CPS ≥ 5 .

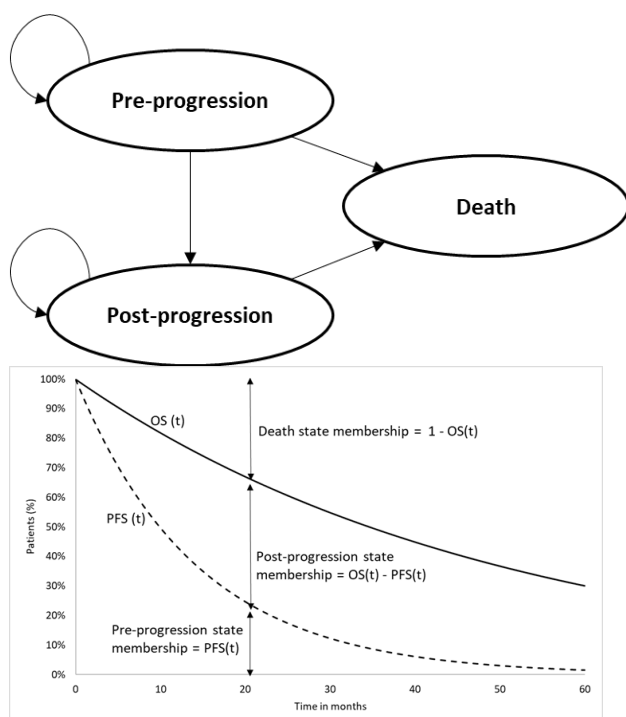
3.1 Problemstilling

For å estimere kostnadseffektiviteten av zolbetuksimab, har Astellas levert en kostnad-per-QALY analyse hvor zolbetuksimab kombinert med kombinasjonskjemoterapi (heretter: kjemoterapi) sammenlignes med kjemoterapi alene som behandling av pasienter med lokalavansert inoperabel eller metastatisk HER2- negativ adenokarsinom i ventrikkell eller gastroøsofageal overgang (GEJ), hvor tumorene er Claudin (CLDN) 18.2-positive. Resultatene fra analysen skal belyse prioriteringskriteriene nytte og ressursbruk, og ligger til grunn i beregningen av alvorlighet av magekreft.

3.2 Helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske analysen er en modell av typen partitioned survival model (PSM). Modellen (se Figur 2) består av tre uavhengige helsetilstander:

- **Før progresjon (PF):** I dette stadiet har pasienten progresjonsfri sykdom og starter på behandling med enten zolbetuksimab kombinert med kjemoterapi eller kjemoterapi alene. Helsestadiet er informert av andelen pasienter i PFS-kurven fra studiene SPOTLIGHT og GLOW. Pasientene forblir på behandling frem til progresjon eller toksisitet.
- **Etter progresjon (PD):** Pasienten beveger seg til dette stadiet ved progresjon, informert av andelen pasienter som er live minus andelen pasienter som er progresjonsfrie.
- **Død:** Dette stadiet er en absorberende tilstand, informert av andelen som er i live fra SPOTLIGHT og GLOW ($1 - \%OS$).



Figur 2: Illustrasjon av modellstruktur (til venstre) og hvordan disse er modellert med partitioned survival model tilnærmingen.

Tabell 5. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen

Tema	Beskrivelse
Modelltype	Markov-model, partitioned survival model
Halvsykluskorrigerings	Ja
Sykluslengde	1 uke
Diskonteringsrate	4 % for både helsegevinster og kostnader de første 39 år, 3 % fra 40 til 74 år.
Perspektiv	Begrenset helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid, 40 år

I den helseøkonomiske modellen inngår samlede effektdata fra SPOTLIGHT og GLOW. Behandlingsvarighet og de kliniske effektdataene for PFS, OS og behandlingsvarighet er framskrevet med parametriske forløpsdatakurver uavhengig av hverandre for å estimere relevante kostnader og andel pasienter i helsestadiene PF, PD, død og behandlingsvarighet gjennom modellens tidshorisont.

Følgende parametriske kurver er tilgjengelig i modellen: Eksponentiell, Weibull, loglogistisk, lognormal, Gompertz, gamma og generalisert gamma.

Astellas sin generelle metode for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata til Kaplan-Meierdataene fra SPOTLIGHT og GLOW samlet, sett opp mot DMPs retningslinjer, er vist i Appendiks 1.

DMPs vurdering

PSM er en modelltype som er vanlig å bruke for å belyse kostnadseffektiviteten av behandlinger ved kreftsykdom. Innsendt modell er transparent, og det er enkelt å endre relevante parametere.

DMPs konklusjon om helseøkonomisk modell

DMP vurderer at den innsendte helseøkonomiske modellen er godt egnet til å analysere sykdoms- og behandlingsforløpet, med hensikt å belyse kostnadseffektiviteten av zolbetuksimab, hos aktuelle pasienter.

Analyseperspektivet, diskonteringsraten og halvsykluskorrigerings er i tråd med DMPs retningslinjer. Sykluslengde og tidshorisont er rimelig. Astellas har i innsendelsen levert tilstrekkelig med dokumentasjon til å kunne vurdere modellen videre med hensyn til framskrivning av relevante effektendepunkter.

3.3 Pasientpopulasjon

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Tabellen under viser en oversikt over pasientkarakteristikker fra SPOTLIGHT og GLOW. Generelt var karakteristikkene like mellom studiene, bortsett fra at GLOW inkluderte en større andel pasienter med asiatisk opprinnelse.

Tabell 6: Pasientkarakteristika ved studiestart fra SPOTLIGHT og GLOW

	SPOTLIGHT		GLOW	
	Zolbetuximab + mFOLFOX6 (n = 283)	mFOLFOX6 (n = 282)	Zolbetuximab + CAPOX (n = 254)	CAPOX (n = 253)
Age (years)				
Median (min, max)	62 (27,83)	60 (20,86)	61 (22,82)	59 (21,83)
Mean (SD)	59.7 (11.7)	58.8 (13.0)	58.6 (12.1)	56.7 (13.0)
Male gender, %	62	62	63	62
Race, %				
White	49	48	37	36
Asian	34	34	62	62
ECOG, %				
0	44	41	43	43
1	54	58	57	56
2	< 1	0	0	0
Tumour location, %				
Oesophagus	0	0	0	0
GEJ	23	26	14	17
GC	77	74	86	83
Duration since initial diagnosis (days)				
Mean (SD)	270.4 (478.5)	297.6 (675.2)	230.2 (462.0)	243.0 (609.5)
Median (Min; Max)	56 (2; 3010)	56 (7; 5366)	44.0 (12, 2396)	43.5 (2, 6010)
HER2 status, %				
Positive	0	0	0	0
Negative	100	100	100	100
Unknown	0	0	0	0
Tumour type (%)				
Diffuse	29.1	42.1	34.4	39.5
Intestinal	24.8	23.7	14.2	16.2
Mixed	11.0	4.7	7.9	8.3
Unknown	17.4	14.4	30.0	25.3
Other	17.7	15.1	13.4	10.7

PD-L1 status

SPOTLIGHT og GLOW inkluderte CLDN18.2-positiv sykdom uavhengig av PD-L1 status. Informasjon om PD-L1 CPS-uttrykk ble samlet inn retrospektivt, der det eksisterte vev, prøvens alder var innen tidsvinduet for analyse, og analyse var tillatt per lokal lovgivning. Som et resultat var PD-L1 status kun tilgjengelig fra 599 pasienter (57 %). Resultater for PD-L1 status er presentert i Tabell 7.

Prevalensen av PL-L1 CPS ≥ 5 er lavere i studiepopulasjon enn funn i tidligere studier i CLDN 18.2 uselektet populasjon (23). En forhåndsspesifisert analyse av effekt og sikkerhet for zolbetuksimab i kombinasjon med kjemoterapi sammenlignet med placebo og kjemoterapi ved ulike PD-L1 CPS-nivåer ble ikke planlagt eller utført som en del av studiene.

Tabell 7: PD-L1 CPS status fra SPOTLIGHT og GLOW i subsettet av pasienter med kjent PD-L1 status.

PD-L1 CPS, n (%)	Integrated analysis	SPOTLIGHT	GLOW
≥ 5	104 (17.4)	41 (13.2)	63 (21.9)
< 5	495 (82.6)	270 (86.8)	225 (78.1)

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell

Pasientpopulasjonen i den helseøkonomiske modellen er basert på den samlede populasjonen fra SPOTLIGHT og GLOW. Pasientkarakteristika inkludert i den helseøkonomiske analysen er vist i Tabell 8.

Tabell 8. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.

Variabel	Inputvariabel	Kilde
Startalder (år)	58,5	Gjennomsnittsalder ved baseline fra SPOTLIGHT og GLOW samlet
Andel kvinner (%)	38	Fordeling i SPOTLIGHT og GLOW samlet
Kroppsareal (m ²)	1,70	SPOTLIGHT og GLOW samlet

3.3.3 Norsk klinisk praksis

For ventrikkelkreft er gjennomsnittsalder ved diagnosetidspunktet 75 år og 60 % av de diagnostiserte er menn (10). Ifølge de rekrutterte medisinske fagekspertene, vil gjennomsnittsalder for populasjonen aktuell for zolbetuksimab i tillegg til kjemoterapi trolig ligge noe lavere, anslagsvis rundt 65 år. Videre estimerer de medisinske fagekspertene at antall pasienter i Norge med HER2-negativ avansert eller metastatisk adenokarsinom vil være tilnærmet likt fordelt på de to ulike lokasjonene, ventrikkel og gastroøsofageal overgang. For funksjonsstatus antas det at pasienter med ECOG ≤ 2 vil behandles i norsk klinisk praksis, men andelen med ECOG 2 forventes være liten. Andelen med asiatisk opprinnelse i norsk klinisk praksis anslås ligge under 5 % av de medisinske fagekspertene.

Gjennomsnittlig kroppsareal fra SPOTLIGHT og GLOW (1,7 m²) gjenspeiler den høye andelen asiatiske pasienter i studiene, og anslås av de medisinske fagekspertene ligge noe høyere i norsk klinisk praksis (1,8 m²).

Kun ca. 17 % av pasientene i studiene hadde et PD-L1 uttrykk med CPS ≥ 5 . Dette er noe lavere enn det som er observert i den totale populasjonen (uavhengig av CLDN18.2 uttrykk) med HER2 negativ adenokarsinom i ventrikkel/GEJ (opptil 40 %) (24) (25). Det finnes ingen publiserte data fra norsk klinisk praksis som beskriver prevalensen av PD-L1 CPS ≥ 5 eller ≥ 10 hos subgruppen som også er

CLDN18.2-positive. Fagekspertene anslår at andelen med PD-L1 CPS ≥ 5 i SPOTLIGHT og GLOW sannsynligvis er representativ også for pasientene i Norge.

3.3.4 DMPs vurdering

Pasientpopulasjonen i de kliniske studiene er generelt sett representativ for pasienter i norsk klinisk praksis, med unntak av den høye andelen pasienter med asiatisk opprinnelse (50 % i de sammenslåtte dataene fra de to pivotale studiene) og den typiske innskrenkningen av studiepopulasjonen til pasienter med god funksjonsstatus (ECOG 0-1) og adekvat organfunksjon.

I tillegg er gjennomsnittsalder i studiene noe lavere enn forventet alder i norsk klinisk praksis (58,5 vs. 65 år), kroppsareal i totalpopulasjonen ligger noe lavt, og det er en lavere andel med GEJ adenokarsinom (ca. 20 %), en sykdomslokalisasjon som er mindre utbredt i den asiatiske subpopulasjonen. DMP endrer alderen til 65 år for beregning av IKER og alvorlighet for samsvar med forventet alder i norsk klinisk praksis. Denne endringen er av liten betydning for IKER. Endring av kroppsareal påvirker legemiddelforbruk. DMP endrer på kroppsareal fra 1,7 m² til 1,8 m² slik at kostnadene representerer forventet legemiddelforbruk i norsk klinisk praksis. Dette samsvarer med den kaukasiske subpopulasjonen fra de to pivotale studiene (1,77 m² i intervensjonsarmen og 1,88 m² i komparatorarmen). Det forventes ingen forskjell i prognose mellom sykdomslokalisasjon (ventrikkel vs. GEJ) ifølge de medisinske fagekspertene, så diskrepansen mellom studiene og klinisk praksis vil ikke påvirke resultatet i analysen. I de kliniske studiene ble det imidlertid observert en lavere relativ effektstørrelse i den lille subgruppen pasienter med distal GEJ karsinom. Dette omtales videre i kapittel 3.6.2.

Det er ventet en lavere andel pasienter fra Asia i norsk klinisk praksis enn den rekruttert i studiene. Subgruppeanalyser viser at relativ effekt er dårligere hos pasienter av ikke-asiatisk opprinnelse, sammenlignet med totalpopulasjonen. Primært ser dette ut til å forklares av dårlige tolerabilitet og dermed lavere legemiddeldeksponering hos ikke-asiatiske pasienter (se Kapittel 3.6.2). Noe av forklaringen til dette kan være at det i mange Asiatiske land utføres screening for magekreft. Dette leder til at pasientene diagnostiseres tidligere i sykdomsforløpet og dermed er yngre, har mindre utbredt sykdom og mindre komorbiditet ved diagnosetidspunktet (26), noe som potensielt kan gi bedre tolerabilitet. Andelen pasienter med CDLN18.2 positiv sykdom og PD-L1 CPS ≥ 5 (dvs. pasienter som kan være aktuelle for PD-(L)1-hemmere) er ikke kjent i norsk klinisk praksis, men antas samsvare med de kliniske studiene.

DMPs konklusjon om pasientpopulasjon

Pasientpopulasjonen i de kliniske studiene er generelt sett representativ for pasienter i norsk klinisk praksis, med unntak av den høye andelen pasienter med asiatisk opprinnelse (50 % i de sammenslåtte dataene fra de to pivotale studiene) og den typiske innskrenkningen av studiepopulasjonen til pasienter med god funksjonsstatus (ECOG 0-1) og adekvat organfunksjon. Både GLOW og SPOTLIGHT var stratifisert for region (Asia vs. ikke-Asia). Utfordringer knyttet til heterogenitet i relativ effektstørrelse hos asiatisk vs. ikke asiatisk populasjon er diskutert i kapittel 3.6.2.

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Astellas, men endrer følgende:

-Kroppsareal endres fra 1,7m² (basert på totalpopulasjonen i SPOTLIGHT og GLOW) til 1,8 m². Dette øker IKER, se Kapittel 4, Tabell 33.

-Gjennomsnittsalderen er endret fra 58,5 år til 65 år for å samsvare alderen i norsk klinisk praksis.

3.4 Intervensjon

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabellen under beskriver behandling med zolbetuksimab kombinert med kjemoterapi fra SPOTLIGHT og GLOW, helseøkonomisk modell og norsk klinisk praksis.

Tabell 9. Karakteristikk ved intervensjon (Kilder: Astellas, EPAR, preparatomtale)

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Dosering	SPOTLIGHT: 800 mg/m² zolbetuksimab syklus 1, dag 1, etterfulgt av vedlikeholdsdoser på 600 mg/m² hver 3. uke, kombinert med FOLFOX som beskrevet i kapittel 3.5. GLOW: 800 mg/m² zolbetuksimab syklus 1, dag 1, etterfulgt av vedlikeholdsdoser på 600 mg/m² hver 3. uke, kombinert med CAPOX som beskrevet i kapittel 3.5.	800 mg/m² syklus 1, dag 1. Pasienter som mottar FOLFOX i tillegg (52,8 %) får vedlikeholdsdoser på 400 mg/m² hver 2. uke. Pasienter som mottar CAPOX i tillegg (47,2 %) får vedlikeholdsdoser på 600 mg/m² hver 3. uke.	Anbefalt dosering er 800 mg/m² syklus 1, dag 1, etterfulgt av vedlikeholdsdoser på 600 mg/m² hver 3. uke eller 400 mg/m² hver 2. uke. Intervall for vedlikeholdsdosene vil følge doseringsintervallene til type kjemoterapi zolbetuksimab kombineres med. Omtrent alle pasienter vil motta kjemoterapien FOLFOX. CAPOX har noe dårligere tolerabilitet og ulempen med per oral administrasjonsmetode hos pasienter som har utfordringer med å svelge.
Administrasjonsform	Intravenøs	Intravenøs	Intravenøs
Behandlingsvarighet	Median i SPOTLIGHT og GLOW var hhv. 190 dager og 134 dager. Samlet var median behandlingsvarighet 171 dager (EPAR)	Median iht. Framskrivning: 28 uker (196 dager) SPOTLIGHT 18 uker (126 dager) GLOW	Til progresjon eller uakseptabel toksisitet.
Relativ doseintensitet (%)	96 % i GLOW og 92 % i SPOTLIGHT	93,9 %, vektet snitt fra GLOW og SPOTLIGHT	Ukjent
Premedisinering og/eller samtidig behandling	Antiemetika, antihistaminer, glukokortikoider, H2-resseptorantagonister, motilitetsregulerende midler og granulocyttkoloni-stimulerende faktor (G-CSF)	Samtidig behandling med antiemetika (ondasetron, deksametason, olazapin)	Før hver infusjon av zolbetuksimab skal pasienter premedisineres med en kombinasjon av antiemetika. Premedisinering med systemiske kortikosteroider i henhold til lokale behandlingsretningslinjer kan også vurderes.
Etterfølgende behandling	Antineoplastiske legemidler (46 %), VEGF/VEGFR hemmere (10 %), PD-1/PDL-1 hemmere (12 %), kombinasjon av antineoplastiske agenter (14 %)	Paklitaxel (50 %) Fluorouracil + irinotekan (50 %)	Etterfølgende behandling fra studiene antas være representativ bortsett fra at PDL1-hemmere og VEGF-hemmere ikke er godkjent til bruk i andre eller senere linje.

3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen

Behandlingsvarighet er estimert basert på GLOW og SPOTLIGHT separat. I modellen er de ekstrapolerte kurvene vektet basert på studiedeltagerne, dvs. at 47,2 % mottar CAPOX og 52,8 % mottar FOLFOX i tillegg til zolbetuksimab. Ved det endelige datakuttet stod 9 % av pasientene fortsatt på behandling med zolbetuksimab + FOLFOX og 4 % av pasientene stod fortsatt på behandling med zolbetuksimab + CAPOX. Tabellen under viser hvilke undersøkelser Astellas har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av behandlingsvarighet (TTD) for zolbetuksimab utover den observerte studieperioden.

Tabell 10. Framskrivning av behandlingsvarighet av zolbetuksimab i Astellas sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).

Astellas sin analyse	
Grunnanalyse	Modellert uavhengig med fullparametrisering av KM-data ved bruk av gamma funksjon for både zolbetuksimab kombinert med CAPOX og FOLFOX.
Kurvevalg basert på:	
Statistisk tilpasning	Statistisk tilpasning basert på AIC/BIC, se Appendiks 1 Tabell 41
Hasardfunksjoner	Evaluerings av uglattet og glattet plott av observert og modellert hasard, se Appendiks 1 Figur 13, Figur 14, Figur 15 og Figur 16.
Vurdering av ekstrapolering	Deretter vurdering av visuell tilpasning, se Appendiks 1 Figur 11Figur 12: Parametriserte kurver for behandlingsvarighet av kjemoterapi sammenstilt med observerte KM-kurver med 95 % konfidensintervall (CI) fra GLOW øverst og SPOTLIGHT nederst.

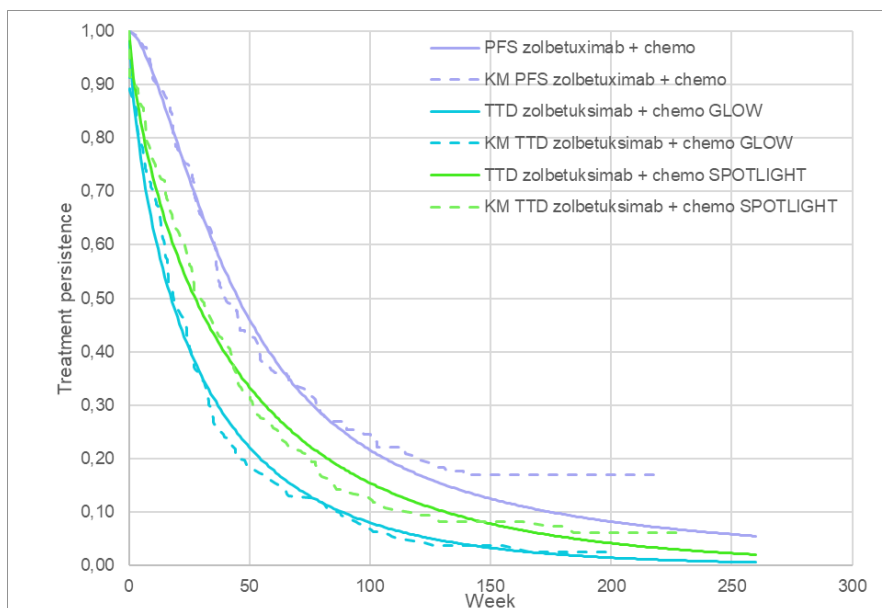
3.4.3 DMPs vurdering

Kjemoterapi kombinert med zolbetuksimab

I modellen er det antatt at 53 % mottar FOLFOX og 47 % mottar CAPOX i tillegg til zolbetuksimab. I klinisk praksis brukes FOLFOX til de fleste pasientene fordi CAPOX har ulempen med at pasientene må svelge en pille. En endring der 100 % av pasientene mottar FOLFOX i tillegg til zolbetuksimab gjør at IKER øker betydelig fordi behandlingsvarigheten av FOLFOX er basert på TTD-kurven fra SPOTLIGHT, som har lengre behandlingsvarighet enn GLOW (TTD-kurvene til CAPOX). Data for effekt er basert på samlede studiedata og det er ikke mulig å modellere effekten basert på data fra SPOTLIGHT alene. For at modellert behandlingsvarighet skal henge sammen med modellert effekt, beholder DMP begge TTD-kurvene i modellen. En endring som erstatter kostnadene av CAPOX til kostnadene til FOLFOX gir ikke utslag på IKER. DMP velger derfor å beholde Astellas sin modellering av typen kjemoterapi som blir kombinert med zolbetuksimab.

Behandlingsvarighet

Endringer i parametrisering gir utslag på IKER. Astellas sin argumentasjon for å velge gamma er fordi den har lavest verdier for statistisk tilpasning til både SPOTLIGHT og GLOW, i tillegg til at loglogistisk og lognormal overestimerer behandlingsvarigheten. DMP har vurdert TTD-kurvene sammen med modellert PFS (se kapittel 3.6.1.1), se figuren under. Å endre funksjon for modellering av behandlingsvarighet til loglogistisk, den samme funksjonen for modellering av PFS, fører til at kurvene for behandlingsvarighet krysser PFS-kurven. Loglogistisk gir derfor ikke plausibel modellering av behandlingsvarighet. Siden data for behandlingsvarighet er modne støtter DMP argumentasjonen om at valg av funksjon for behandlingsvarighet kan baseres på verdier for statistisk tilpasning og støtter Astellas sitt valg om gamma som modellering av behandlingsvarighet i begge kurver. Gamma har dessuten også bedre visuell tilpasning enn samtlige funksjoner. Weibull har også verdier for statistisk tilpasning på samme nivå og en passende tilpasning, men en endring til Weibull gir lite utslag på resultatet. DMP beholder derfor Astellas sin modellering av behandlingsvarighet i sin grunnanalyse.



Figur 3: Modellert behandlingsvarighet med KM-data for TTD fra SPOTLIGHT og GLOW sammenstilt med modellert PFS + KM-kurver fra den samlede analysen i DMP sin grunnanalyse. Behandlingsvarighetskurvene er modellert med gamma og PFS er modellert med loglogistisk.

Som omtalt i kapittel 3.6.2 viser subgruppeanalyser at pasienter fra Asia har bedre effekt enn pasienter fra ikke-Asia. EMA konkluderte i sin MT-utredning at dette trolig er fordi pasientene fra ikke-Asia og pasienter med kaukasiske opprinnelse hadde lavere legemiddeleksponering. Siden modellert behandlingsvarighet er basert på data for totalpopulasjonen er denne trolig overestimert. DMP etterspurte derfor KM-kurver for TTD og RDI hos subgruppen fra region ikke-Asia, men har ikke mottatt dette. Selv om man kan forvente lavere legemiddeleksponering i norsk klinisk praksis, vil også dette påvirke effekten. Siden modellen ikke tillater å undersøke effekten hos subgrupper relevante for norsk klinisk praksis, har DMP ikke undersøkt effekten av lavere legemiddeleksponering og behandlingsvarighet i scenarioanalyser.

Relativ doseintensitet

Relativ doseintensitet i norsk klinisk praksis er ikke kjent, men vil trolig være lavere i klinisk praksis fordi pasientene vil være noe eldre og ha litt dårligere funksjonsstatus. For å bevare intern validitet, dvs. at modellerte kostnader henger sammen med effekten fra studiedata, gjør DMP ingen endringer.

Samtidig behandling

Det er anbefalt at kvalmestillende brukes før infusjon med zolbetuksimab, som er inkludert i modellen. I SPOTLIGHT og GLOW ble det imidlertid også gitt antihistaminer, anti-inflammatoriske produkter, glukokortikoider, H2 antagonister, og motilitetsregulerende midler til en andel av pasientene (9). DMP vurderer at en inkludering av samtlige preparater trolig vil ha liten innvirkning på resultatet og godtar at de er utelatt fra analysen.

Etterfølgende behandling

Astellas har basert modelleringen av etterfølgende behandling i tråd med hva majoriteten av pasientene vil motta i klinisk praksis. I studiene mottok rundt 20 % av pasientene PDL1- og VGFR-hemmere, men disse brukes ikke i norsk klinisk praksis, da de ikke er godkjent i 2. og senere linjer. Andelen pasienter som mottok påfølgende behandling var relativt lik i behandlingsarmene fra den samlede analysen. Dessuten vurderte EMA at resultatene på OS trolig ikke ble påvirket av forskjeller i etterfølgende behandling (EPAR). Endringer i kostnader knyttet til etterfølgende behandling har liten innvirkning på resultatet, så DMP beholder Astellas sin modellering av etterfølgende behandling uten å ha vurdert det inngående.

DMPs konklusjon om intervensjon

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Astellas for modellering av intervensjon.

DMP vurderer at overførbarheten av behandlingsvarighet og relativ doseintensitet fra totalpopulasjonen i SPOTLIGHT og GLOW til norsk klinisk praksis er usikker, men dette er ikke mulig å belyse i scenarioanalyser.

3.5 Komparator

3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabellen under viser behandling med CAPOX og FOLFOX fra GLOW og SPOTLIGHT, helseøkonomisk modell og norsk klinisk praksis.

Tabell 11. Karakteristikk ved komparator(er) (Kilde: Astellas, EPAR, preparatomtale)

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Dosering	CAPOX hver tredje uke: Oksaliplatin 130 mg/m ² Kapecitabin 1 000 mg/m ² . mFOLFOX6 hver andre uke: Oksaliplatin 85mg/m ² Kalsiumfolinat 400 mg/ m ² Fluorouracil 400mg/m ² (bolus), 2400 mg/m ² (infusjon)	CAPOX hver tredje uke: Oksaliplatin 130 mg/m ² Kapecitabin 1000 mg/m ² FOLFOX hver andre uke: Oksaliplatin 85 mg/m ² , fluorouracil (iv bolus) 400 mg/m ² , fluorouracil (infuser) 2 400 mg/m ² , kalsiumfolinat 400 mg/m ²	Anbefalt dosering iht. klinisk praksis er den samme som i de kliniske studiene og den helseøkonomiske modellen.
Administrasjonsform	Kapecitabin gis oralt, resterende legemidler gis intravenøst	Kapecitabin gis oralt, resterende legemidler gis intravenøst	Som i de kliniske studiene og i den helseøkonomiske modellen
Behandlingsvarighet	CAPOX: Alle pasienter mottok opptil 8 CAPOX behandlinger. Etterfulgt av kapecitabin inntil de oppfylte kriteriene for behandlingsseponering. FOLFOX: Alle pasienter mottok opp til 12 mFOLFOX6 behandlinger. Etterfulgt av 5-FU og folinsyre inntil de møtte kriteriene for behandlingsseponering.	Estimert etter tid-til behandlingsavbrudd (TTD) kurver fra SPOTLIGHT og GLOW. Oksaliplatin gis kun inntil 24 uker.	Som i de kliniske studiene og i den helseøkonomiske modellen
Relativ doseintensitet (%)	CAPOX (GLOW): Oksaliplatin 95% Kapecitabin 83% FOLFOX (SPOTLIGHT): Oksaliplatin 87% Kalsiumfolinat 91% <u>Fluorouracil</u> Bolus 94% Infuser 93%	Samme som de kliniske studiene	Ukjent
Premedisinering og/eller samtidig behandling	Antiemetika, antihistaminer, glukokortikoider, H2-resptorantagonister, motilitetsregulerende midler og G-CSF	Ingen	Premedisineringen mottatt i studien er overførbart til norsk klinisk praksis.
Etterfølgende behandling	Antineoplastiske agenter (51 %) VEGF/VEGFR hemmere (12 %) PD-1/PDL-1 hemmere (12 %) Kombinasjon av antineoplastiske agenter (15 %)	Paklitaksel (50 %) Fluorouracil + irinotekan (50 %)	Etterfølgende behandling fra studiene antas være representativ bortsett fra at PDL1-hemmere og VEGF-hemmere ikke er godkjent til bruk i andre eller senere linje.

3.5.2 Implementering av komparator(er) i den helseøkonomiske modellen

Behandlingsvarighet er estimert basert på GLOW og SPOTLIGHT separat. I modellen er de ekstrapolerte kurvene vektet basert på studiedeltagerne, dvs. at 47,2 % mottar CAPOX og 52,8 %

mottar FOLFOX. Ved det endelige datakuttet var 6 % av pasientene fortsatt på behandling med placebo + FOLFOX og 1 % av pasientene fortsatt på behandling med placebo + CAPOX. Tabellen under viser hvilke undersøkelser Astellas har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av behandlingsvarighet (TTD) for kjemoterapi utover den observerte studieperioden. Figur 12 viser tilgjengelige funksjoner for framskrivning i modellen.

Tabell 12. Framskrivning av behandlingsvarighet av kjemoterapiarmene CAPOX og FOLFOX i Astellas sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).

Astellas sin analyse	
Grunnanalyse	Modellert uavhengig med fullparametrisering av KM-data ved bruk av gamma funksjon for CAPOX og loglogistisk for FOLFOX
Kurvevalg basert på:	
Statistisk tilpasning	Statistisk tilpasning basert på AIC/BIC, se Appendiks 1 Tabell 41
Hasard funksjoner	Evaluering av observert og modellert hasard rate, se Appendiks 1 Figur 15 og Figur 16
Vurdering av ekstrapolering	Deretter vurdering av visuell tilpasning, se Appendiks 1 Figur 12 Figur 12: Parametriserte kurver for behandlingsvarighet av kjemoterapi sammenstilt med observerte KM-kurver med 95 % konfidensintervall (CI) fra GLOW øverst og SPOTLIGHT nederst.

3.5.3 DMPs vurdering

Type kjemoterapi

Som omtalt i kapittel 3.4 er det hovedsakelig FOLFOX som benyttes i klinisk praksis. DMP endrer derfor til at 100 % av pasientene bruker FOLFOX, men beholder modelleringen av begge kurvene for behandlingsvarighet.

Behandlingsvarighet

Endring i behandlingsvarighet gir liten innvirkning på resultatet i modellen, så DMP beholder Astellas sin modellering uten å ha vurdert det inngående.

Relativ doseintensitet

Relativ doseintensitet i norsk klinisk praksis er ikke kjent, men vil trolig være lavere i klinisk praksis fordi pasientene vil være noe eldre og ha litt høyere funksjonsstatus. For å bevare intern validitet, dvs. at modellerte kostnader henger sammen med effekten fra studiedata, gjør DMP ingen endringer.

Samtidig behandling

Det er ikke lagt inn noen samtidig behandling med kjemoterapi. Siden intervensjonen er et tillegg til dagens kjemoterapi, er det rimelig at det ikke er lagt til i analysen.

Etterfølgende behandling

Astellas har modellert påfølgende behandling i tråd med hva som ventes i norsk klinisk praksis. I studien mottok rundt 24 % av pasientene PDL1- og VGFR-hemmere, men disse brukes ikke i norsk klinisk praksis.. Andelen pasienter som mottok påfølgende behandling var relativ lik i behandlingsarmene fra den samlede analysen. Dessuten vurderte EMA at resultatene på OS trolig ikke ble påvirket av forskjeller i påfølgende behandling (EPAR). Endringer i kostnader knyttet til påfølgende behandling har liten innvirkning på resultatet, så DMP beholder Astellas sin modellering av påfølgende behandling uten å ha vurdert det inngående.

DMPs konklusjon om komparator

DMP legger til grunn det samme som Astellas, men vil kun bruke FOLFOX som komparator.

3.6 Kliniske utfallsmål

Relativ effekt, sikkerhet og helseøkonomisk livskvalitet i den helseøkonomiske modellen for zolbetuksimab + kjemoterapi sammenlignet med kjemoterapi er basert på resultater for den sammenslåtte analysen fra SPOTLIGHT og GLOW, på totalpopulasjonene. Studiene er presentert i Kapittel 2.

3.6.1 Relativ effekt

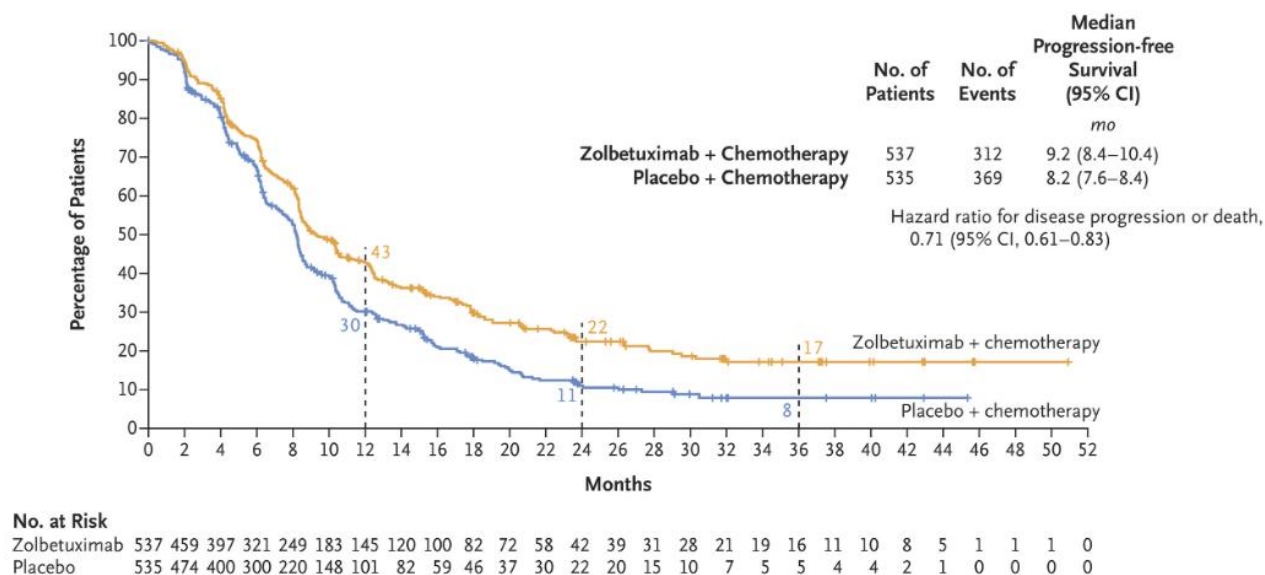
Datakutt for analysen av effektdata var 8.9.2023 for SPOTLIGHT og 12.1.2024 for GLOW. Median oppfølgingstid var da 33,28 måneder vs. 31,38 måneder i intervensjons- vs. komparatorarmen for SPOTLIGHT og 31,70 måneder vs. 32,95 måneder i intervensjons- vs. komparatorarmen i GLOW. Her presenteres resultater fra et integrert datasett med de to studiene samlet (heretter omtalt som det samlede datasettet).

I den helseøkonomiske modellen inngår progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS) som utfallsmål for relativ effekt. Sammenhengen mellom relativ effekt i klinisk dokumentasjon og modellert relativ effekt i helseøkonomisk modell er beskrevet og vurdert for hvert av utfallsmålene under.

3.6.1.1 Progresjonsfri overlevelse (PFS)

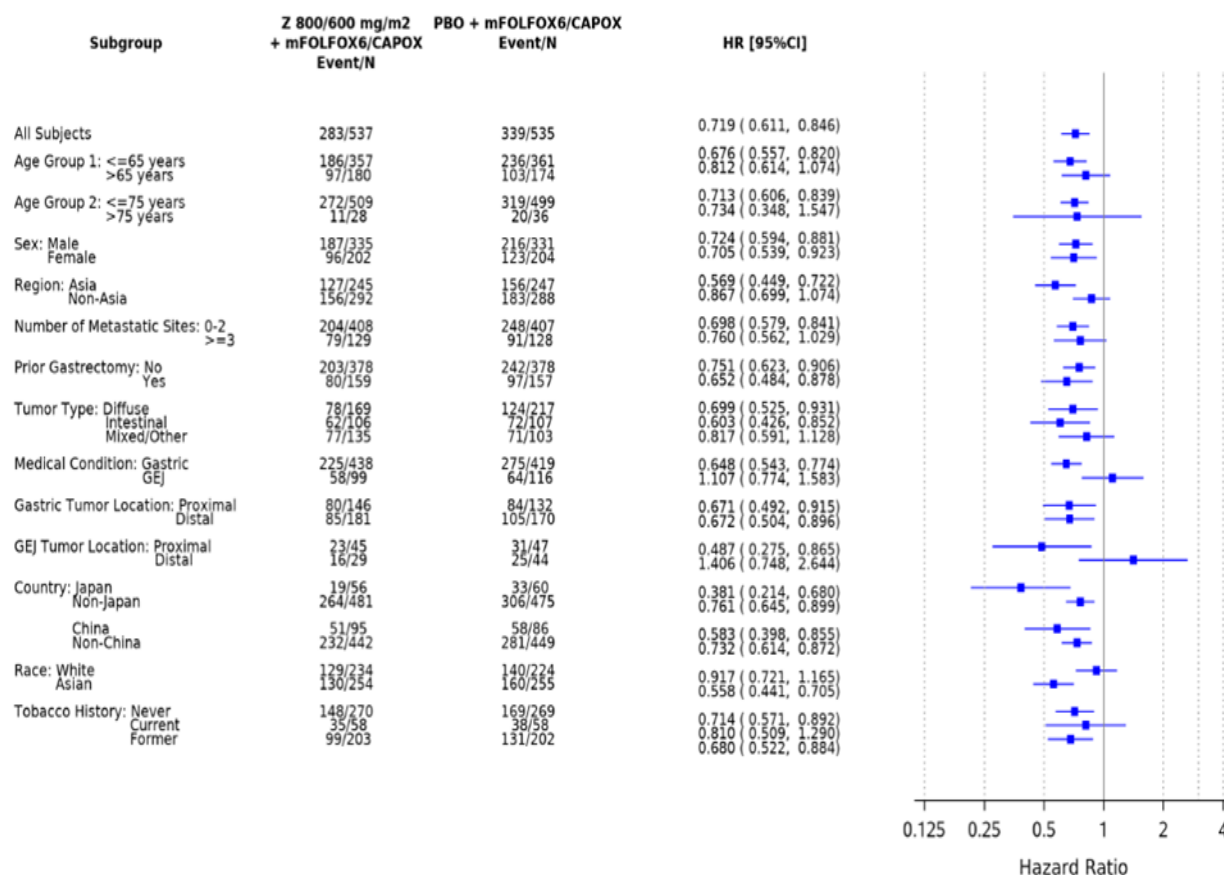
Innsendt klinisk dokumentasjon

Behandling med zolbetuksimab + kjemoterapi førte til en signifikant reduksjon i hasard ratioen (HR) for sykdomsprogresjon eller død sammenliknet med placebo + kjemoterapi (HR: 0,71, 95% KI 0,61-0,83). Forskjellen i median PFS var 1 måned (median 9,2 måneder, 95 % KI: 8,4-10,4 måneder i zolbetuksimabarmen sammenlignet med median 8,2 måneder, 95% KI: 7,6-8,4 måneder i kontrollarmen) (Figur 4).



Figur 4: Kaplan-Meier (KM)-kurver for PFS fra den sammenslåtte analysen av GLOW og SPOTLIGHT

PFS resultater i ulike subgrupper basert på samlede data fra SPOTLIGHT og GLOW er presentert i figuren under. Resultatene er konsistente i majoriteten av subgruppene med unntak av region (Asia vs. ikke-Asia), rase (hvit vs. asiatisk) og sykdomslokalisasjon (ventrikel vs. GEJ). I disse subgruppene ligger HR høyere hos ikke-asiater (basert både på region og rase) samt hos pasienter med distal GEJ sykdomslokalisasjon.



Figur 5: Forest Plot for subgruppeanalyse av PFS fra SPOTLIGHT og GLOW – fullt analysesett.

Datakutt: 09 sep 2022 (SPOTLIGHT); 07 Okt 2022 (GLOW). I hver undergruppe ble HR estimert ved hjelp av ustratifisert Cox-proporsjonal hasardmodell med behandling som eneste forklaringsvariabel. Rapportert HR for alle deltakerne er basert på stratifisert analyse.

Utforskende analyser etter kontinent-geografiske regioner, viste en liten trend mot et mer gunstig utfall i Europa (n=428); PFS HR: 0,85 (95% KI 0,66-1,10).

Implementering av PFS i helseøkonomisk modell

Ved siste datakutt hadde 58 % og 69 % av pasientene i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen progrediert eller dødd. Tabellen under viser hvilke undersøkelser Astellas har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av PFS utover den observerte studieperioden.

Tabell 13. Framskrivning av PFS i Astellas sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).

Astellas sin analyse	
Grunnanalyse	Modellert uavhengig med fullparametrisering av KM-data ved bruk av loglogistisk for både zolbetuksimab + kjemoterapi og kjemoterapi
Kurvevalg basert på:	
Statistisk tilpasning	Statistisk tilpasning basert på AIC/BIC, se Appendiks 1 Tabell 42
Hasard funksjoner	Evaluerer av uglattet og glattet plott av observert og modellert hasard, se Appendiks 1 Figur 20 og Figur 21.
Proporsjonal hasard (PH) <i>Etterspurt informasjon</i>	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks 1. Figur 17 og Figur 18.
Vurdering av ekstrapolering	Deretter vurdering av visuell tilpasning, se Appendiks 1 Figur 19

Astellas har valgt loglogistisk for parametrisering av PFS i begge behandlingsarmer fordi den har lavest verdier for statistisk tilpasning og best visuell tilpasning. I tillegg passer loglogistisk med hasarden i de observerte dataene med økning i hasard i starten og lavere hasard over tid. Figur 19 i Appendiks 1 viser observerte PFS kurver sammen de ulike funksjonene for modellering av PFS.

DMPs vurdering

Analysesettet

I kostnad-per-QALY analysen benyttes sammenslåtte data fra de to studiene. Dette er i utgangspunktet akseptabelt da studiene (med unntak av kjemoterapiregime) er av identisk design. Det observeres imidlertid visse forskjeller for tid-til-hendelse endepunktene mellom de to studiene, med kortere progresjonsfri og total overlevelse i begge armene i GLOW sammenlignet med SPOTLIGHT (se kapittel 3.6). Dette kan tale for at pasientpopulasjonene, til tross for identiske inklusjonskriterier, skiller seg noe mellom studiene. En mulig forklaring er at de to studiene rekrutterte en ulik andel pasienter av asiatisk opprinnelse. For øvrig kan heterogenitet i pasientpopulasjon/effektstørrelse mellom studiene antyde at man totalt sett har fanget en bredere populasjon, noe som forbedrer den eksterne validiteten av resultatene på global basis. DMP vurderer at det er akseptabelt å benytte sammenslåtte data i kostnad-per-QALY analysen.

Dokumentert effekt

Primærendepunktet i begge studiene var PFS per RECIS 1.1 vurdert basert på blindet uavhengig vurdering. PFS dataene er støttet av modne data på OS. Dette er akseptabelt i aktuell indikasjon. I den sammenslåtte ITT populasjonen fra de to studiene ble det observert en beskjeden PFS gevinst (median 1 måned) til fordel for zolbetuksimab. Effektestimatene er basert på PD-L1 uselektert populasjon, og det er en viss usikkerhet knyttet til effektstørrelsen i pasienter med negativt/lavt PD-L1 uttrykk, populasjonen som per i dag behandles kun med kjemoterapi i norsk klinisk praksis. Videre viser subgruppeanalyser et punktestimat for HR som nærmer seg 1 (dvs. ingen forskjell) hos pasienter av ikke-asiatisk opprinnelse. Dette vekker bekymring om hvorvidt kaukasiske pasienter, som utgjør majoriteten av pasientene i norsk klinisk praksis, vil ha nytte av zolbetuksimab gitt som tillegg til kjemoterapi. Denne subgruppen diskuteres videre i kapittel 3.6.2. Liknende resultater ble observert for den lille gruppen pasienter med distal GEJ adenokarsinom (Figur 5). For mer detaljert informasjon om subgruppen med distal GEJ henvises det til EPAR (9).

Modellert effekt

Data for PFS er veldig modne, og basert på visuell vurdering, ser alle funksjonene for parametrisering ut til å passe observert data godt, utenom «halen» til zolbetuksimab fra omtrent uke 150. Dataene for

halen er imidlertid usikker på grunn av få pasienter igjen ved slutten av kurven og en del tidlig sensurering. De ulike funksjonene gir nesten lik parametrisering, endringer i parametrisering gir derfor lite utslag på resultatet i analysen. DMP støtter Astellas valg av kurver.

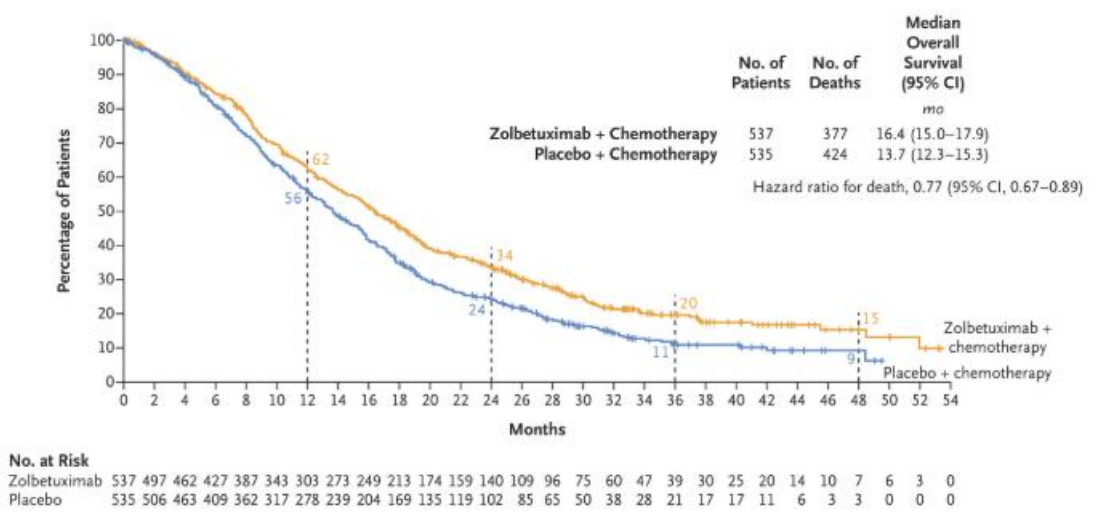
DMPs konklusjon om framskrivning av PSF

DMP legger til grunn det samme som Astellas for modellering av PFS.

3.6.1.2 Totaloverlevelse (OS)

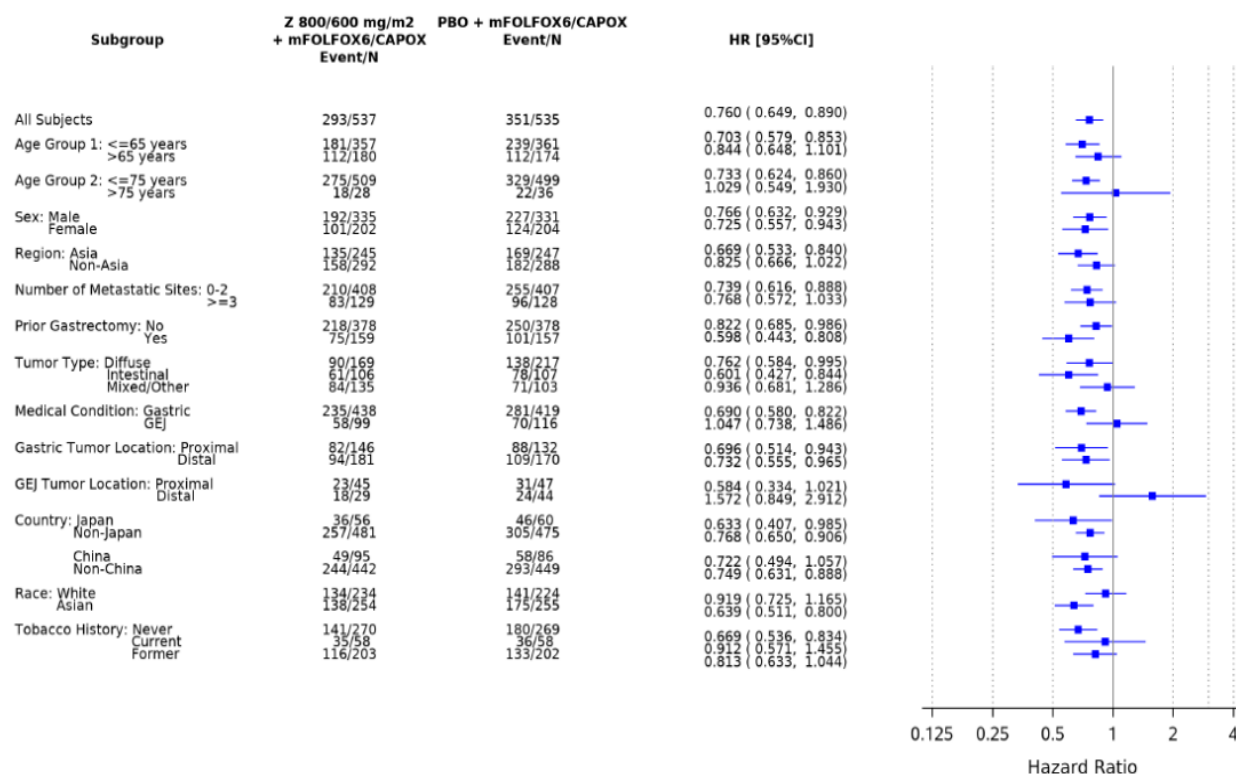
Innsendt klinisk dokumentasjon

Behandling med zolbetuksimab + kjemoterapi førte til en signifikant reduksjon i HR sammenliknet med placebo + kjemoterapi (HR: 0,77, 95 % KI: 0,67-0,89). Forskjellen i median OS var 2,7 måneder (median 16,4 måneder, 95 % KI: 15,0-17,9 måneder i zolbetuksimabarmen sammenlignet med 13,7 måneder, 95 % KI: 12,3-15,3 måneder i kontrollarmen) (Figur 6).



Figur 6: Kaplan-Meier (KM)-kurver for OS fra den samlede analysen av GLOW og SPOTLIGHT

I overenstemmelse med resultatene for PFS viser subgrupperesultater for OS konsistente estimater for behandlingseffekt med unntak av region (Asia vs. ikke-Asia), rase (hvit vs. asiatisk) og sykdomslokalisasjon (ventrikkel vs GEJ) (Figur 7).



Figur 7: Forest Plot for subgruppeanalyse av OS fra SPOTLIGHT og GLOW – fullt analysesett.

Datakutt: 09 sep 2022 (SPOTLIGHT); 07 Okt 2022 (GLOW).

I hver undergruppe ble HR estimert ved hjelp av ustratifisert Cox-proporsjonal hasardmodell med behandling som eneste forklaringsvariabel. Rapportert HR for alle deltakerne er basert på stratifisert analyse.

Utforskende analyser etter kontinent-geografiske regioner, viser en liten trend mot et mer gunstig utfall i Europa (n=428); OS HR: 0,87 (0,67-1,12).

Implementering av OS i helseøkonomisk modell

Ved siste datakutt hadde 70 % og 79 % av pasientene i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen dødd. Tabellen under viser hvilke undersøkelser Astellas har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av OS utover den observerte studieperioden.

Tabell 14. Framskrivning av OS i Astellas sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).

Astellas sin analyse	
Grunnanalyse	Modellert uavhengig med fullparametrisering av KM-data ved bruk av loglogistisk for zolbetuksimab + kjemoterapi og gamma for kjemoterapi
Kurvevalg basert på:	
Statistisk tilpasning	Statistisk tilpasning basert på AIC/BIC, se Appendiks 1 Tabell 43
Hasard funksjoner	Evaluering av uglattet og glattet plott av observert og modellert hasard, se Appendiks 1 Figur 25 og Figur 26
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks 1 Figur 22 og Figur 23.
Vurdering av ekstrapolering	Deretter vurdering av visuell tilpasning, se Appendiks 1 Figur 24.

Fordi dataene er modne, har Astellas valgt kurver i sin grunnanalyse basert på verdier for statistisk tilpasning. Astellas har også sett på to eksterne studier for å validere kurvevalg for framskriving av OS. Den ene er en kohort med HER2-negative pasienter som mottok behandlinger i første til tredje behandlingslinje fra Royal Marsden (27). Det er en registerstudie som inkluderte 511 pasienter med

avansert øsofagealgastrisk adenomkarsinom mellom 2009 og 2015. Den andre er en kohort fra Ontario Cancer Registry som inkluderte pasienter med uhelbredlig øsofagal eller gastrisk kreft mellom 2007-2016 (28). Tabellen under viser OS fra de to studiene, sammen med modellert OS ved samtlige funksjoner for parametrisering.

Tabell 15: Modellering av OS med funksjoner for parametrisering sammenlignet med samlede studiedata fra SPOTLIGHT og GLOW samt to eksterne studiekohorter fra Marsen og Merchant. Fete verdier indikerer funksjon for framskriving av OS i Astellas sin grunnanalyse.

	Median	36 months	48 months	60 months
Placebo plus chemotherapy				
SPOTLIGHT/GLOW	13.7	11%	9%	NA
Exponential	12.9	14%	8%	4%
Weibull	14.2	10%	4%	1%
Log-Logistic	13.2	14%	9%	6%
Lognormal	12.7	16%	10%	7%
Gompertz	14.1	11%	3%	1%
Gamma	13.9	11%	4%	2%
Generalized Gamma	13.8	11%	5%	2%
Marsden Cohort	11.5	9%	4%	2%
Merchant cohort	9.5	7%	5%	5%
Zolbetuximab plus chemotherapy				
SPOTLIGHT/GLOW	16.1	20%	15%	NA
Exponential	16.4	22%	13%	8%
Weibull	17.4	18%	9%	4%
Log-Logistic	16.1	20%	14%	10%
Lognormal	15.8	22%	15%	11%
Gompertz	17.2	20%	10%	4%
Gamma	17.2	18%	9%	4%
Generalized Gamma	16.6	19%	11%	7%

DMPs vurdering

Dokumentert effekt

Totaloverlevelse var et sekundært endepunkt i begge de to pivotale studiene. Data var modne ved seneste datakutt med $\geq 70\%$ av hendelsene nådd. Dette minsker usikkerheten ved ekstrapolering utover observert tidshorisont. Det noteres at OS data er mer modne enn PFS, noe som primært skyldes sensurering i PFS analysen av pasienter med sykdomsprogresjon eller død etter to manglende oppfølgings besøk (ca 18% av pasientene). Denne sensureringen er trolig informativ. Det er imidlertid liten ubalanse mellom armene, noe som taler for at påvirkningen på PFS resultatene allikevel er liten.

I samsvar med PFS resultatene, ble det observert en beskjeden overlevelsesgevinst for zolbetuksimab i totalpopulasjonen. Som beskrevet for PFS er det usikkerhet knyttet til effektstørrelse i

PD-L1 negativ populasjon samt til subpopulasjonen av ikke-asiatisk opprinnelse (se kapittel 3.6.2) og de med distal GEJ sykdomslokalisasjon (Figur 7, beskrevet nærmere i EPAR (9)).

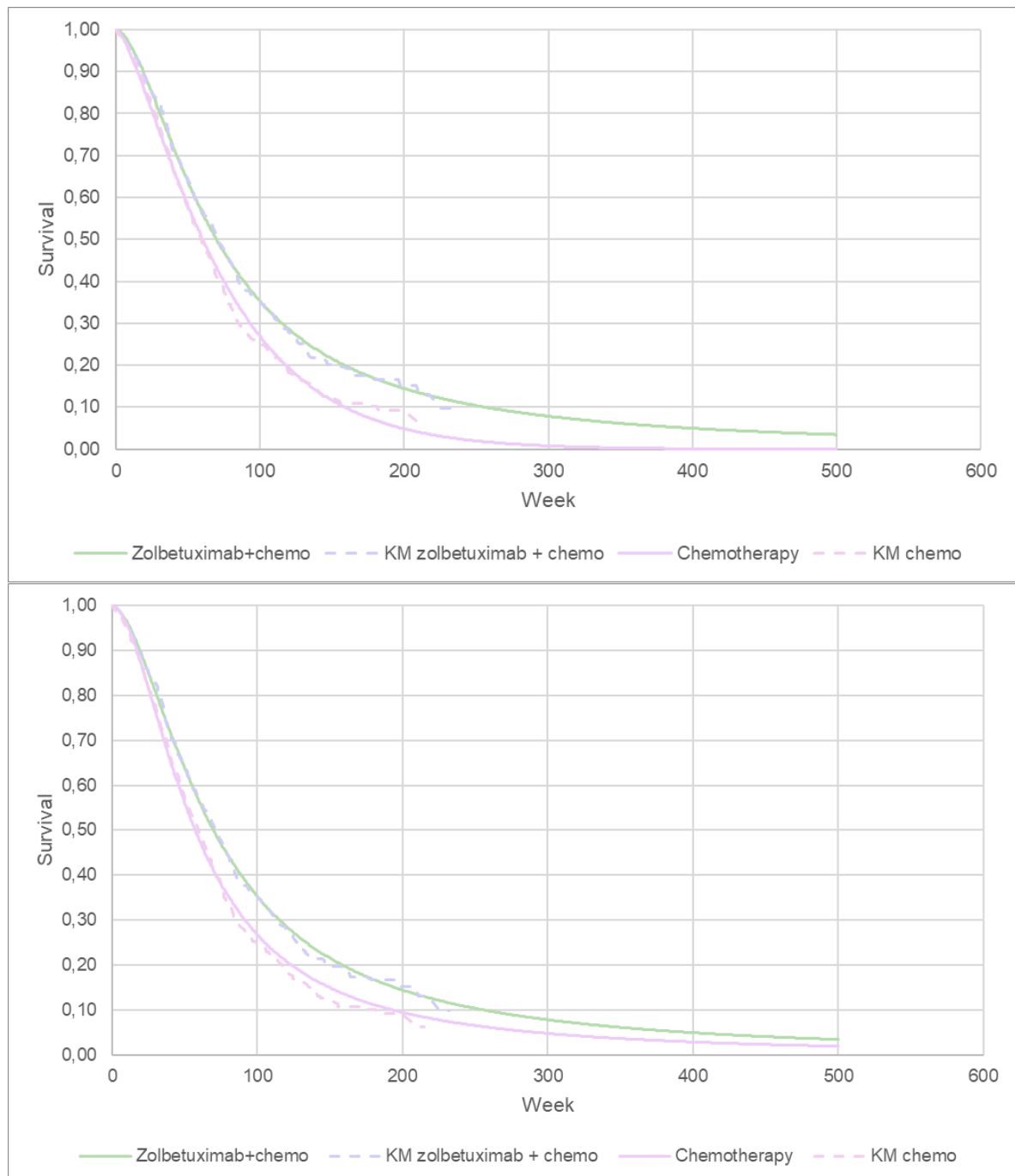
Modellert effekt

Astellas har modellert behandlingsarmene uavhengig, til tross av at tester av proporsjonal hasard indikerer at antagelser for proporsjonalitet er oppfylt. DMP støtter valg av uavhengig modellering siden bruken av AFT-modeller er basert på strenge antagelser og begrenser valg av kurver for framskriving.

Dataene for OS fra SPOTLIGHT og GLOW er modne, derfor kan det tillegges mer vekt på tilpasningen av parametriske funksjoner til KM-data (intern validitet) enn ved umodne data. Likevel er vurdering av klinisk plausibilitet av framskriving viktig (ekstern validitet). DMP mener at loglogistisk er et rimelig valg for ekstrapolering av zolbetuksimab-armen. Denne funksjonen gir best tilpasning til KM-data basert på statistisk tilpasning, glattet hasard og visuell vurdering. Framskrivning av kjemoterapiarmen virker imidlertid å være underestimert som gjør at størrelsen på relativ effekt blir overestimert. Funksjonene Weibull og loglogistisk har verdier for statistisk tilpasning på tilsvarende lavt nivå som gamma (dvs. en forskjell på fem eller mindre). Dessuten passer loglogistisk bedre observert glattet hasard enn det Weibull og gamma gjør, se Figur 25. Medisinske fageksperter har gitt innspill om at det er størst fare for tilbakefall hos aktuell pasientpopulasjon de to første årene, og at det er rimelig å anta en hale med langtidsoverlevende. Dette taler for å velge loglogistisk for framskriving av OS fremfor gamma.

De to retrospektive registerstudiene Astellas har benyttet for å validere framskrivingen av OS, gir en viss kontekstualisering av langtidsoverlevelse hos aktuell populasjon, men egner seg i liten grad til å benyttes til å støtte valg av ekstrapoleringsfunksjon alene. I tillegg til de vanlige begrensningene knyttet til retrospektive observasjonsstudier, baserer studiene seg på relativt gamle data (fra 2007), biomarkørstatus er ikke kjent og det er relevante forskjeller i pasientpopulasjon og behandlingslinje og/eller regime. Som vanlig i randomiserte kontrollerte studier var studiepopulasjonen i SPOTLIGHT og GLOW innskrenket til pasienter med god funksjonsstatus og adekvat organfunksjon. DMP mener derfor det er sannsynlig at pasientene i studien var generelt yngre og «friskere» enn pasientene i kohortstudiene. Dette taler for at overlevelsen mest sannsynlig er høyere enn den observert hos de to kohortene over tid. Siden Gamma produserer OS over tid som er på nivå med Mardsen kohorten, støtter dette DMP sin vurdering om at gamma underestimerer framskrivingen av OS. Den pivotale fase 3 studien som lå til grunn for markedsføringstillatelsen av nivolumab i en overlappende målpopulasjon (Checkmate 649) inkluderte en tilsvarende «frisk» pasientpopulasjon og samme kjemoterapi komparator regimer som de inkludert i SPOTLIGHT og GLOW (CAPEX og FOLFOX). Denne studien rapporterte en 5 års OS rate i kjemoterapi armen på 6 %, som sammenfaller med estimatet fra loglogistisk funksjon.

Basert på argumentene i avsnittene over, velger DMP å endre funksjon for kjemoterapi fra gamma til loglogistisk, se figuren under. Til tross for at dataene er svært modne og aktuelle kurver for parametrisering ligger ganske likt, har en endring fra gamma til loglogistisk stor innvirkning på resultatet. Det skyldes den lave QALY-gevinsten i analysen (0,56 QALYS i Astellas sin grunnanalyse sammenlignet med 0,34 QALYS i DMPs hovedanalyse, diskonterte) som gjør at mindre endringer i teller (QALYS) og nevner (kostnader) gir store utslag på brøken (IKER).



Figur 8: Øverst: modellering av OS i Astellas sin grunnanalyse (zolbetuksimab + kjemoterapi: loglogistisk, kjemoterapi: gamma). Nederst: Modellering av OS i DMPs hovedanalyse (zolbetuksimab + kjemoterapi: loglogistisk, kjemoterapi: loglogistisk).

DMPs konklusjon om framskrivning av OS

DMP legger til grunn det samme som Astellas, men endrer følgende:

-Funksjon for framskrivning av OS er endret fra gamma til loglogistisk i kjemoterapiarmen.

3.6.2 Relativ effekt hos asiatisk vs. ikke asiatisk populasjon

Oppsummering av EMA sin vurdering

Eksplorative subgruppeanalyser basert på sammenslåtte data fra SPOTLIGHT og GLOW viser en tydelig forskjell i effektstørrelse på både PFS og OS for den asiatiske sammenlignet med den ikke-asiatiske subpopulasjonen (se kapittel 3.6.1 og

Tabell 17 under). Under utredningen av markedsføringstillatelsen ble det gjort en analyse av faktorer som kunne bidra til den observerte forskjellen i relativ effekt. Et utdrag av resultatene fra denne analysen, basert på den Europeiske utredningsrapporten (EPAR) (9), er presentert under. Blant annet ble det undersøkt hvorvidt det var relevante forskjeller i pasientkarakteristika (Tabell 16) og tolerabilitet (Tabell 18 og Tabell 19). Det ble også gjennomført sensitivitetsanalyser for PFS og OS der man undersøkte effekten av behandlingseponering/ opphold (Tabell 20, Tabell 21).

Tabell 16: Utvalgte baselinje demografiske og sykdoms karakteristika i kaukasier vs. asiatiske pasienter.

Parameter	Integrated SPOTLIGHT/GLOW				Overall Population	
	Caucasian		Asian			
	Arm A N=234	Arm B N=224	Arm A N=254	Arm B N=255	Arm A N=537	Arm B N= 535
Sex, Male (%)	61.5	64.7	64.2	60.8	62.4	61.9
Mean Age (Years)	60.3	58.2	58.3	57.4	59.2	57.8
ECOG Status at Baseline						
0 (%)	45.0	40.8	41.5	43.6	43.8	42.2
1 (%)	55.0	59.2	58.5	56.4	56.2	57.8
Mean Weight (kg)	67.91	70.54	58.12	56.09	63.20	62.94
Mean BMI (kg/m ²)	24.16	24.77	21.70	20.99	23.00	22.80
Mean BSA (m ²)	1.77	1.81	1.62	1.60	1.70	1.70
Tobacco History						
Never (%)	47.4	48.2	50.8	53.8	50.8	50.9
Current (%)	13.9	10.0	9.1	12.3	10.9	11.0
Former (%)	38.7	41.8	40.2	34.0	38.2	38.2
GEJ (%)	23.9	32.1	10.6	11.4	18.4	21.7
Number of Metastatic Sites						
0-2 (%)	72.2	72.3	79.1	78.0	76.0	76.1
≥ 3 (%)	27.8	27.7	20.9	22.0	24.0	23.9
Prior Gastrectomy (%)	26.1	25.4	35.0	35.7	29.6	29.3
Tumor Type						
Diffuse (%)	24.9	33.8	39.5	46.2	31.6	40.9
Intestinal (%)	19.3	17.6	18.2	20.6	19.8	20.2
Peritoneal Metastasis (%)	34.6	32.1	36.2	35.7	35.8	34.0
Liver Metastasis (%)	30.8	28.1	19.3	20.4	25.1	24.7

Tabell 17: Subgruppeanalyse av PFS (per IRC) og OS for kaukasisk og asiatisk populasjon fra SPOTLIGHT og GLOW

Parameter		PFS		OS	
		Arm A	Arm B	Arm A	Arm B
Overall Population	N	537	535	537	535
	Median (Months)	8.94	8.15	16.49	13.63
	HR (95% CI)	0.719 (0.611, 0.846)		0.760 (0.649, 0.890)	
Caucasian Subgroup	N	234	224	234	224
	Median (Months)	8.51	8.67	15.34	14.69
	HR (95% CI)	0.923 (0.725, 1.176)		0.936 (0.737, 1.187)	
Asian Subgroup	N	254	255	254	255
	Median (Months)	10.41	7.20	17.81	13.01
	HR (95% CI)	0.548 (0.431, 0.696)		0.645 (0.514, 0.810)	

Forkortelser: CAPOX: capecitabine og oxaliplatin; CI: konfidens intervall; IRC: Uavhengig vurderingskomité; mFOLFOX6: modifisert 5-fluorouracil, leucovorin (eller folinsyre) og oxaliplatin; OS: total overlevelse; PFS: progresjonsfri overlevelse. Sammenslått SPOTLIGHT/GLOW Analyse: Arm A = Zolbetuximab + mFOLFOX6/CAPOX, Arm B = Placebo + mFOLFOX6/CAPOX. Hasar ratio (HR) rapportert for alle pasientene er basert på stratifisert analyse. For subgruppe analysene er HR med 95% konfidens intervaller basert på stratifisert Cox proporsjonal hasard modell, med region, antall metastatiske siter og tidligere gastrektomi som forklaringsvariabler. Kilde: EPAR.

Tabell 18: Sammenlikning av studielegemiddel behandling i kaukasier vs. asiatiske pasienter.

Parameter	Caucasian		Asian		Overall Population	
	Arm A	Arm B	Arm A	Arm B	Arm A	Arm B
SPOTLIGHT						
Zolbetuximab/Placebo Exposure						
N	138	134	95	94	279	278
Duration of Exposure (Days)						
Mean	232.7	250.9	338.9	228.4	260.6	237.0
Median	176.0	211.5	253.0	168.0	190.0	195.0
Cumulative Actual Dose (mg/m²)						
Mean	6584.614	7291.009	9276.787	6525.776	7308.702	6858.815
Median	5214.709	6216.000	7400.000	5000.000	5600.000	5638.751
Relative Dose Intensity n (%)						
> 80%	113 (81.9)	130 (97.0)	90 (94.7)	94 (100.0)	239 (85.7)	274 (98.6)
Infusion with Interruption						
n (%)	98 (71.0)	13 (9.7)	39 (41.1)	2 (2.1)	166 (59.5)	15 (5.4)
Prematurely Discontinued Infusion						
n (%)	34 (24.6)	0	7 (7.4)	0	49 (17.6)	0
Time to First Dose Modification (Days)						
N	109	53	58	16	202	86
Mean	25.2	113.0	79.9	106.7	142	112.3
Median	1.0	92.0	24.5	84.0	1.9	92.0
Oxaliplatin Exposure						
Duration of Oxaliplatin Exposure (Days) [1]						
N	137	134	93	94	274	278
Mean	123.2	129.5	150.2	130.3	131.3	130.0
Median	142.0	152.5	162.0	137.5	150.0	148.0
GLOW						
Zolbetuximab/Placebo Exposure						
N	94	88	158	156	254	249
Duration of Exposure (Days)						
N	93	89	157	156	253	249
Mean	175.3	198.4	208.1	164.2	194.8	176.7
Median	112.0	175.0	148.0	133.0	134.0	148.0
Cumulative Actual Dose (mg/m²)						
Mean	5186.362	5972.141	6058.233	4909.477	5706.338	5294.084
Median	3800.000	5300.000	4400.000	4400.000	3832.632	4400.000
Relative Dose Intensity (%)						
> 80%	82 (87.2)	87 (98.9)	154 (97.5)	156 (100.0)	238 (93.7)	248 (99.6)
Infusion with Interruption						
n (%)	49 (52.1)	5 (5.7)	57 (36.1)	4 (2.6)	108 (42.5)	10 (4.0)
Prematurely Discontinued Infusion						
n (%)	14 (14.9)	1 (1.1)	12 (7.6)	2 (1.3)	27 (10.6)	3 (1.2)
Time to First Dose Modification (Days)						
N	62	34	75	28	139	64
Mean	18.0	98.4	43.8	102.4	31.8	98.5
Median	1.0	71.0	1.0	92.0	1.0	79.0
Oxaliplatin Exposure						
Duration of Oxaliplatin Exposure (Days) [1]						
N	91	89	156	156	250	249
Mean	110.1	117.8	110.4	107.0	110.2	110.4
Median	121.0	134.0	128.0	113.0	123.5	118.0

[1] Duration is defined as (date of last dose) – (date of first dose) + 1.

I zolbetuksimab gruppen opplevde 28 % (n=66) av kaukasiske pasienter og 14 % (n=36) av asiatiske pasienter en bivirkning som førte til doseavbrudd/seponering (definert som doseavbrudd av et studiemedikament med < 75 % relativ eksponeringsintensitet (REI) av zolbetuksimab eller seponering av et studiemedikament og der zolbetuksimab behandlingen ble avsluttet innen 180 dager). En oversikt over kvalme og oppkast som ledet til doseavbrudd/seponering er gitt i Tabell 19.

Tabell 19: Sammendrag av deltakere der kvalme eller oppkast førte til doseavbrudd eller seponering av et studiemedikament i SPOTLIGHT/GLOW.

Parameter	Category/ Statistic	Overall Population			Race = White			Race = Asian		
		Arm A (N=537)	Arm B (N=535)	Total (N=1072)	Arm A (N=234)	Arm B (N=224)	Total (N=458)	Arm A (N=254)	Arm B (N=255)	Total (N=509)
The Number of Participants who had Nausea and Vomiting Leading to Dose Interruption of any Study Drug with < 75% REI of Zolbetuximab/Placebo	Yes (n, %)	42 (7.8)	1 (0.2)	43 (4.0)	28 (12.0)	1 (0.4)	29 (6.3)	9 (3.5)	0	9 (1.8)
	No (n, %)	495 (92.2)	534 (99.8)	1029 (96.0)	206 (88.0)	223 (99.6)	429 (93.7)	245 (96.5)	255 (100.0)	500 (98.2)
The Number of Participants who had Nausea and Vomiting Leading to Withdrawal of any Study Drug with Zolbetuximab/Placebo Treatment Discontinued within 180 days	Yes (n, %)	29 (5.4)	4 (0.7)	33 (3.1)	16 (6.8)	1 (0.4)	17 (3.7)	8 (3.1)	3 (1.2)	11 (2.2)
	No (n, %)	508 (94.6)	531 (99.3)	1039 (96.9)	218 (93.2)	223 (99.6)	441 (96.3)	246 (96.9)	252 (98.8)	498 (97.8)
The Number of Participants who had Nausea and Vomiting Leading to Dose Interruption of any Study Drug with < 75% REI of Zolbetuximab/Placebo or Nausea and Vomiting Leading to Withdrawal of any Study Drug with Zolbetuximab/Placebo Treatment Discontinued within 180 days	Yes (n, %)	60 (11.2)	5 (0.9)	65 (6.1)	37 (15.8)	2 (0.9)	39 (8.5)	14 (5.5)	3 (1.2)	17 (3.3)
	No (n, %)	477 (88.8)	530 (99.1)	1007 (93.9)	197 (84.2)	222 (99.1)	419 (91.5)	240 (94.5)	252 (98.8)	492 (96.7)

REI = relativ eksponerings intensitet.

I den kaukasiske subgruppen avsluttet 53 pasienter behandlingen tidlig (innen 9 uker fra behandlingsstart). Av disse var det totalt 24 pasienter som avsluttet behandlingen pga. bivirkninger hvorav 17 pasienter avsluttet behandlingen pga. gastrointestinale bivirkninger. I asiatisk populasjon var det 35 pasienter som avsluttet behandling tidlig, 7 pasienter pga. bivirkninger hvorav 6 hadde gastrointestinale bivirkninger.

Tabell 20: Oppsummering av median PFS og OS i zolbetuksimabgruppen (SPOTLIGHT/GLOW) for pasienter med- vs. uten behandlingsavbrudd eller seponering*

Measure	Overall Survival		Progression-Free Survival	
	Defined AE Dose Interruption/Drug Withdrawal Event [1]		Defined AE Dose Interruption/Drug Withdrawal Event [1]	
	Yes	No	Yes	No
Overall Population	N=116	N=421	N=116	N=421
Median (95% CI) (Months) [2]	8.54 (7.23, 10.28)	18.60 (16.69, 20.63)	5.09 (4.30, 7.46)	10.41 (8.94, 12.35)
Race = White	N=66	N=168	N=66	N=168
Median (95% CI) (Months) [2]	8.84 (7.20, 11.66)	17.87 (15.80, 22.90)	4.93 (4.24, 7.95)	9.69 (8.34, 12.42)
Race = Asian	N=36	N=218	N=36	N=218
Median (95% CI) (Months) [2]	7.89 (3.88, 15.51)	18.83 (16.49, 23.10)	4.99 (3.61, 15.51)	12.09 (9.43, 13.47)

* [1] «Treatment Emergent Adverse Event» TEAE fører til doseavbrudd av et studiemedikament med < 75 % relativ eksponeringsintensitet (REI) av zolbetuksimab eller TEAE fører til seponering av et studiemedikament og der zolbetuksimab behandlingen ble avsluttet innen 180 dager.

Tabell 21: Oppsummering av OS og PFS resultater ved sensurering av hendelser (kvalme eller oppkast) som fører til doseavbrudd eller seponering*.

Measure	Overall Survival		Progression-Free Survival	
	Arm A	Arm B	Arm A	Arm B
Overall Population	N=537	N=535	N=537	N=535
Median (95% CI) Duration (Months) [1]	17.94 (16.43, 19.78)	13.67 (12.29, 15.01)	10.38 (8.71, 12.22)	8.18 (7.52, 8.34)
Stratified Analysis Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.661 (0.562, 0.779)		0.650 (0.550, 0.767)	
Race = White	N=234	N=224	N=234	N=224
Median (95% CI) Duration (Months) [1]	17.54 (15.80, 21.68)	14.69 (13.60, 16.03)	9.17 (8.34, 12.42)	8.67 (8.11, 10.22)
Stratified Analysis Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.765 (0.594, 0.985)		0.799 (0.620, 1.028)	
Race = Asian	N=254	N=255	N=254	N=255
Median (95% CI) Duration (Months) [1]	18.23 (16.36, 21.49)	13.11 (11.37, 14.85)	10.41 (8.64, 12.68)	7.23 (6.24, 8.15)
Stratified Analysis Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.618 (0.490, 0.778)		0.545 (0.427, 0.694)	

*Kvalme/oppkast som leder til avbrudd av et studiemedikament med < 75 % relativ eksponeringsintensitet av zolbetuksimab eller kvalme/oppkast som fører til seponering av et studiemedikament med seponering av zolbetuksimab-behandling innen 180 dager.

DMPs vurdering

Effektstørrelse i asiater vs. kaukasier

Eksplorative subgruppeanalyser basert på rase indikerer en større relativ effektstørrelse i asiater sammenlignet med kaukasier, der punkttestimatet for HR ligger tett oppunder 1 (dvs. ingen forskjell) både for PFS og OS. Bekymringen rundt den begrensede relative effektstørrelsen i kaukasiske populasjon ble løftet av EMA. Analyser av effekt og tolerabilitet i asiater vs. kaukasier er presentert i den Europeiske utredningsrapporten (EPAR) og oppsummert over.

Analysene viser ingen forskjeller i pasientkarakteristika av betydning, annet enn det som kan forventes (asiatiske pasienter har noe lavere vekt og kroppsoverflate, lavere andel med GEJ lokalisasjon, høyere andel med diffus histologi, høyere andel med gjennomgått gastrektomi, og noe mindre sykdomsutbredning ved innrullering i studien). Analyser av biomarkør status (CLDN18.2) og eksponerings-respons modeller per rase kan heller ikke forklare de observerte forskjellene i effektstørrelse (se EPAR).

I stedet ser heterogeniteten i effektstørrelse primært ut til å være knyttet til forskjeller i tolerabilitet mellom populasjonene. Dette ser ut til å gjelde både for asiatisk vs. ikke-asiatisk populasjon og for den lille gruppen med distal GEJ lokalisasjon (se EPAR).

Resultatene for median kumulativ dose, varighet av behandling med zolbetuksimab, andel deltakere med >80 % relativ doseintensitet, og andel pasienter med behandlingsopphold / seponering, viser konsekvent at den kaukasiske subpopulasjonen får mindre zolbetuksimab (og mindre oksaliplatin) sammenlignet med asiatisk subpopulasjon. Det vurderes som plausibelt at reduksjon i legemiddeleksponering kan forklare lavere behandlingseffekt observert for kaukasiske vs. asiatiske pasienter. I undergruppen med distal GEJ ble det i tillegg observert en større reduksjon av oksaliplatin dosen, noe som mulig kan forklare at punkttestimatet for HR taler for en potensiell skadelig effekt hos denne subpopulasjonen (se EPAR).

Konklusjonen understøttes av to sensitivitetsanalyser for OS og PFS. Den ene sammenlikner effektstørrelse hos pasienter med/uten tidlig seponering/behandlingsavbrudd (innen 180 dager), mens den andre ser på effekten av sensurering av pasienter som avbrøt behandlingen pga. kvalme/oppkast.

Begge analysene indikerer høyere PFS og OS hos pasienter som ikke har doseavbrudd/seponering av zolbetuksimab, uansett rase. Derimot indikerer også disse analysene en noe bedre effektstørrelse for asiater sammenliknet med kaukasier, også blant de pasientene som tolerer behandlingen. Utforskende analyser etter kontinent-geografiske regioner, viser en liten trend mot et noe mer gunstig utfall i europeisk populasjon sammenliknet med kaukasiske populasjon.

Betydningen av implementerte risikominimeringstiltak

For å minske risikoen for behandlingsopphold/avbrudd ble det implementert risikominimeringstiltak i form av SPC-anbefalinger. I hovedsak retter disse seg mot kvalme og oppkast (se kapittel 3.6.3 og SPC seksjon 4.2 (29)). SPC anbefalingene skiller seg fra bivirkningshåndteringen i studiene ved at kortikosteroider kan vurderes iht. lokale behandlingsretningslinjer som tillegg til annen antiemetisk premedisinering (f.eks. kombinasjon av NK-1-reseptorblokker og 5-HT3-reseptorblokker). Videre foreligger det mer spesifikke retningslinjer for reduksjon av infusjonshastighet ved kvalme, oppkast og hypersensitivitets / infusjonsrelaterte reaksjoner.

DMP etterspurte data som kunne støtte effekten av risikominimeringstiltakene på tolerabiliteten i kaukasiske pasienter. Astellas henviste til en japansk registerstudie i 21 pasienter, der samtlige pasienter fullførte behandlingssyklus 1 ved optimalisert antiemetisk behandling, og der forebyggingsraten for oppkast var 81 %. Til sammenligning ble zolbetuksimab seponert hos 5/253 (2%) asiater i zolbetuksimabgruppen innen 9 uker fra behandlingsstart i studiene. Det er vanskelig å trekke konklusjoner fra den japanske registerstudien, pga. pasientantallet og begrenset overførbarhet til kaukasiske populasjon.

DMP mener det er vanskelig å vurdere i hvor stor utstrekning SPC anbefalingene vil bidra til å øke tolerabiliteten i norsk klinisk praksis. Basert på begrensede data fra studiene ser det ut til at ca. 16 % av kaukasier behandlet med zolbetuksimab fikk redusert legemiddeleksposering (slik definert i sensitivitetsanalysen for OS og PFS) pga. kvalme/oppkast. DMP er enig i at det er rom for optimalisering av antiemetisk behandling i klinisk praksis, da kun 22 % i zolbetuksimabgruppen fikk antiemetisk trippelbehandling ved første infusjon i studiene (dvs. 5-HT3 + NK-1 reseptor hemmer + steroider). Hos disse pasientene var andelen med kvalme/oppkast ca. 10 % lavere sammenliknet med de som fikk dobbeltbehandling med 5-HT3 + NK-1 reseptor hemmer (40 % vs. 50 %). En optimalisering av antiemetisk premedisinering vil dermed sannsynligvis lede til en beskjedne økning i tolerabilitet hos andelen pasienter med kvalme/oppkast. Totalt 12 % av kaukasier i zolbetuksimabgruppen fikk suboptimal eksponering sekundært til andre bivirkninger og tolerabiliteten for slike pasienter vil trolig i liten grad påvirkes av antiemetisk behandling. Effekten av spesifikke retningslinjer om lavere infusjonshastighet ved bivirkninger kan ikke vurderes, men antas også kunne bidra til økt tolerabilitet.

Implementering i den helseøkonomiske modellen

Den innsendte helseøkonomiske modellen baserer seg på data fra totalpopulasjonen i de to pivotale studiene. DMP vurderer at en helseøkonomisk analyse i samsvar med godkjent indikasjon som er basert på ITT populasjonene i studiene, er relevant. Sammenslått inkluderte SPOTLIGHT og GLOW omtrent 50 % asiatiske pasienter og 45 % pasienter av kaukasiske opprinnelse. Andelen asiatiske pasienter i SPOTLIGHT og GLOW er langt høyere enn det som forventes i norsk klinisk praksis (<5%). Siden subgruppeanalyser viser en dårligere relativ effekt hos både non Asia (vs. Asia) og kaukasier (vs. Ikke kaukasier) vurderer DMP at resultatene fra totalpopulasjonen i det samlede datasettet ikke er overførbart til norsk klinisk praksis. For å undersøke innvirkningen av å endre på populasjonen (andel asiater/kaukasier) i samsvar med pasientpopulasjon i Norge etterspurte DMP tilleggssanalyser. Astellas har ikke levert dette fordi de mener kostnadseffektiviteten av zolbetuksimab er best reflektert basert på data fra totalpopulasjonen.

Fageksperter ga innspill om at subgruppen fra region ikke-Asia er svært heterogen og ikke helt overførbart til norske pasienter. DMP er enig i at risikominimeringstiltak implementert i preparatomtalen trolig vil ha effekt på tolerabiliteten i klinisk praksis. Det er imidlertid uklart i hvor stor utstrekning en optimalisering av bivirkningshåndteringen vil øke tolerabiliteten av zolbetuksimab. Basert på studiedataene, er det lite sannsynlig at risikominimeringstiltakene vil lede til tilsvarende god tolerabilitet i kaukasisk populasjon som den observert i asiater. DMP finner det derfor overveiende sannsynlig at relativ effektstørrelse vil være mindre hos pasienter i norsk klinisk praksis enn observert hos totalpopulasjonen fra det samlede datasettet.

DMPs konklusjon

DMP vurderer at relativ effekt på PFS og OS fra totalpopulasjonen i SPOTLIGHT og GLOW ikke er overførbart til norsk klinisk praksis. Denne usikkerheten er ikke belyst i scenarioanalyser, siden Astellas ikke har levert dokumentasjon som muliggjør dette. DMP vurderer at relativ effekt i norsk populasjon er lavere enn beregnet, som isolert sett vil føre til høyere IKER.

3.6.3 Uønskede medisinske hendelser

Innsendt klinisk dokumentasjon

Den sammenslåtte sikkerhetsanalysen er basert på interim datakutt for SPOTLIGHT og GLOW (SPOTLIGHT: 09 sep 2022; GLOW: 07 okt 2022). Tabell 22 beskriver distribusjonen av bivirkninger, alvorlige bivirkninger samt bivirkninger som ledet til dødsfall, doseavbrudd eller seponering i de to studiene. Tabell 24 beskriver Grad ≥ 3 bivirkninger med forekomst i ≥ 5 % av deltakerne.

Tabell 22: Sammenslått sikkerhetsanalyse for SPOTLIGHT og GLOW.

	SPOTLIGHT ¹⁶		GLOW ¹⁵		Integrated safety analysis ⁴¹	
	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)
Any TEAE	278 (99.6)	277 (99.6)	251 (98.8)	244 (98.0)	529 (99.2)	521 (98.9)
Drug-related TEAE†	277 (99.3)	268 (96.4)	246 (96.9)	234 (94.0)	523 (98.1)	502 (95.3)
Zolbetuximab or Placebo-related TEAE†	255 (91.4)	216 (77.7)	231 (90.9)	168 (67.5)	486 (91.2)	384 (72.9)
Serious TEAE‡	125 (44.8)	121 (43.5)	120 (47.2)	124 (49.8)	245 (46.0)	245 (46.5)
Drug-related Serious TEAE‡	66 (23.7)	41 (14.7)	68 (26.8)	56 (22.5)	134 (25.1)	97 (18.4)
Zolbetuximab/Placebo-related Serious TEAEs‡	47 (16.8)	28 (10.1)	50 (19.7)	39 (15.7)	97 (18.2)	67 (12.7)
TEAE Leading to Death	22 (7.9)	24 (8.6)	27 (10.6)	32 (12.9)	49 (9.2)	56 (10.6)
Drug-related TEAE Leading to Death†	5 (1.8)	4 (1.4)	6 (2.4)	7 (2.8)	11 (2.1)	11 (2.1)
Zolbetuximab/Placebo-related TEAEs Leading to Death†	4 (1.4)	3 (1.1)	4 (1.6)	3 (1.2)	8 (1.5)	6 (1.1)
TEAE Leading to Permanent Discontinuation of Any Study Drug§	120 (43.0)	106 (38.1)	79 (31.1)	63 (25.3)	199 (37.3)	169 (32.1)
TEAE Leading to Permanent Discontinuation of Zolbetuximab/Placebo	55 (19.7)	30 (10.8)	51 (20.1)	36 (14.5)	106 (19.9)	66 (12.5)
Drug-related TEAE Leading to Permanent Discontinuation of Any Study Drug†§	106 (38.0)	82 (29.5)	55 (21.7)	39 (15.7)	161 (30.2)	121 (23.0)
Drug-Related TEAE Leading to Permanent Discontinuation of Zolbetuximab/Placebo†	38 (13.6)	6 (2.2)	18 (7.1)	11 (4.4)	56 (10.5)	17 (3.2)
TEAE Leading to Dose Interruption of Any Study Drug§	228 (81.7)	156 (56.1)	181 (71.3)	128 (51.4)	409 (76.7)	284 (53.9)
TEAE Leading to Dose Interruption of Zolbetuximab/Placebo	208 (74.6)	111 (39.9)	140 (55.1)	71 (28.5)	348 (65.3)	182 (34.5)
Drug-Related TEAE Leading to Dose Interruption of Any Study Drug†§	215 (77.1)	128 (46.0)	167 (65.7)	108 (43.4)	382 (71.7)	236 (44.8)
Drug-related TEAE Leading to Dose Interruption of Zolbetuximab/Placebo†	171 (61.3)	56 (20.1)	113 (44.5)	39 (15.7)	284 (53.3)	95 (18.0)

Merknader: † Vurdert som mulig eller sannsynlig eller der en vurdering av assosiasjon til studielegemiddel mangler. ‡ Inkluder alvorlige bivirkninger (SAE-er) som er oppgradert av Astellas basert på gjennomgang av Astellas' liste over alvorlige termer eller prosessen for viktige medisinske hendelser, hvis noen oppgradering ble utført. § Zolbetuximab/placebo og enhver komponent i mFOLFOX6 eller CAPOX (etter behov). For legemiddelrelatert TEAE av en bestemt studiemedikamentkomponent vil kun TEAE relatert til den aktuelle komponenten telles. Forkortelser: CAPOX capecitabin og oksaliplatin; mFOLFOX6-modifisert 5-fluorouracil, leukovorin (eller folinsyre) og oksaliplatin; NCI-CTCAE National Cancer Institute. Vanlige terminologikriterier for uønskede hendelser; SAE alvorlig bivirkning; SAS' sikkerhetsanalysesett; TEAE- bivirkning oppstått under behandling.

Gastrointestinale bivirkninger

I zolbetuksimabgruppen i SPOTLIGHT og GLOW kombinert, forekom kvalme hos 58 % mot 18 % av pasientene, og oppkast hos 43 % mot 15 % av pasientene, ved henholdsvis første og andre

zolbetuksimab-infusjon. Lavere forekomst av kvalme og oppkast ble deretter observert. Zolbetuksimab ble seponert i løpet av de første 9 ukene i henholdsvis 11 og 7 pasienter i SPOTLIGHT og 6 og 4 pasienter i GLOW på grunn av kvalme eller oppkast.

Håndtering av gastrointestinale bivirkninger

I SPOTLIGHT og GLOW ble det anbefalt en infusjonshastighet av zolbetuksimab på minimum to timer. Økt infusjonstid for zolbetuksimab ble introdusert via en protokollendring mens studiene pågikk. Videre ble det anbefalt antiemetisk premedisinering med NK-1 reseptorblokker og 5-HT3 reseptor blokker. Siden virkningen av kortikosteroider på den potensielle effekten av zolbetuksimab ikke var kjent, skulle kortikosteroider unngås eller minimeres med mindre det var nødvendig for behandling av en akutt medisinsk tilstand (f.eks. alvorlig kvalme/oppkast eller overfølsomhetsreaksjon). Antiemetisk behandling i SPOTLIGHT/GLOW ved dag en av første behandlingssyklus er vist i Tabell 23.

Tabell 23: Kvalme (N) og oppkast (V) med antiemetisk behandling i SPOTLIGHT og GLOW ved Dag 1 av første behandlingssyklus.

All-grade N/V with antiemetic usage at C1D1.					
	5-HT3 Only	5-HT3 + NK-1	5-HT3 + Steroids	5-HT3 + NK-1 + Steroids	5-HT3 + NK-1 + Steroids + Others
SPOTLIGHT (N = 279), n (%)	30 (12)	181 (65)	121 (43)	69 (25)	32 (11)
Nausea	16 (53)	95 (52)	58 (48)	34 (49)	15 (47)
Vomiting	15 (50)	63 (35)	44 (36)	23 (33)	10 (31)
N/V	11 (37)	48 (27)	32 (26)	19 (28)	8 (25)
No nausea or vomiting	10 (33)	71 (39)	51 (42)	31 (45)	15 (47)
GLOW (N = 253), n (%)	36 (14)	143 (57)	85 (34)	50 (20)	25 (10)
Nausea	13 (36)	60 (42)	34 (40)	17 (34)	7 (28)
Vomiting	17 (47)	54 (38)	33 (39)	14 (28)	7 (28)
N/V	10 (28)	32 (22)	20 (24)	8 (16)	3 (12)
No nausea or vomiting	16 (44)	61 (43)	38 (45)	27 (54)	14 (56)

For å forebygge kvalme og oppkast ved behandling med zolbetuksimab i klinisk praksis, anbefaler preparatomtalen premedisinering med en kombinasjon av antiemetika (f.eks. NK-1-reseptorblokkere og 5-HT3-reseptorblokkere, samt andre legemidler som indisert) før hver infusjon av zolbetuksimab. Premedisinering med systemiske kortikosteroider i henhold til lokale behandlingsretningslinjer kan også vurderes, spesielt før første infusjon av zolbetuksimab. Videre anbefales det at zolbetuksimab infusjonen administreres over minimum 2 timer, at hver infusjon startes med en lavere hastighet i 30–60 minutter, samt en reduksjon av infusjonshastighet ved bivirkninger.

Innsendt helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske modellen inkluderer uønskede hendelser fra SPOTLIGHT og GLOW av alvorlighetsgrad ≥ 3 som oppstod hos ≥ 5 % av pasientene.

Tabell 24: Uønskede hendelser brukt i den helseøkonomiske modellen. Grad ≥ 3 hos $\geq 5\%$ av pasientene i det samlede datasettet (SPOTLIGHT: 09 sep 2022; GLOW: 07 okt 2022)

Adverse events	Zolbetuximab plus chemotherapy	Chemotherapy
Neutropenia	18.2%	13.7%
Neutrophil count decreased	17.8%	17.6%
Vomiting	14.3%	4.7%
Nausea	12.6%	4.6%
Anaemia	9.6%	10.2%
Decreased appetite	6.2%	2.5%
Hypokalaemia	5.6%	4.9%
Asthenia	5.1%	1.9%
Diarrhoea	5.1%	5.1%

Astellas har inkludert nyttetap og kostnader som følge av uønskede hendelser i den helseøkonomiske modellen. Disse er presentert i henholdsvis kapittel 3.6.4 og kapittel 3.7.5.

DMPs vurdering

DMP vurderer ikke om sikkerhetsprofilen til zolbetuksimab er akseptabel sett opp mot forventet nytte, da dette er vurdert av EMA gjennom prosedyren for innvilgelse av markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det forskjeller mellom intervensjon og komparator i forekomst av bivirkninger med særlig betydning for livskvalitet og/eller ressursbruk, og hvordan dette ivaretas i den helseøkonomiske modellen, som er mest relevant.

DMP mener sikkerhetsprofilen til zolbetuksimab i kombinasjon med kjemoterapi er relativt godt dokumentert. Inkludering av bivirkninger Grad ≥ 3 i analysen er i samsvar med en tidligere metodevurdering i en liknende målpopulasjon (30).

I de pivotale studiene for zolbetuksimab var forekomsten av Grad ≥ 3 bivirkninger høyere i zolbetuksimab + kjemoterapiarmen sammenliknet med kjemoterapi alene (84% vs. 74%), og dette var primært årsaket av høyere andel pasienter med gastrointestinale- og relaterte bivirkninger (kvalme, oppkast, nedsatt appetitt og asteni) samt økt forekomst av nøytropeni.

Den modellerte bivirkningsprofilen er i samsvar med den rapporterte bivirkningsprofilen i de kliniske studiene. DMP vurderer at relevante uønskede hendelser er inkludert i den helseøkonomiske modellen og legger til grunn det samme som Astellas i sin grunnanalyse.

DMPs konklusjon om uønskede medisinske hendelser

DMP legger til grunn det samme som Astellas i sin hovedanalyse.

3.6.4 Livskvalitet

Innsendt klinisk dokumentasjon

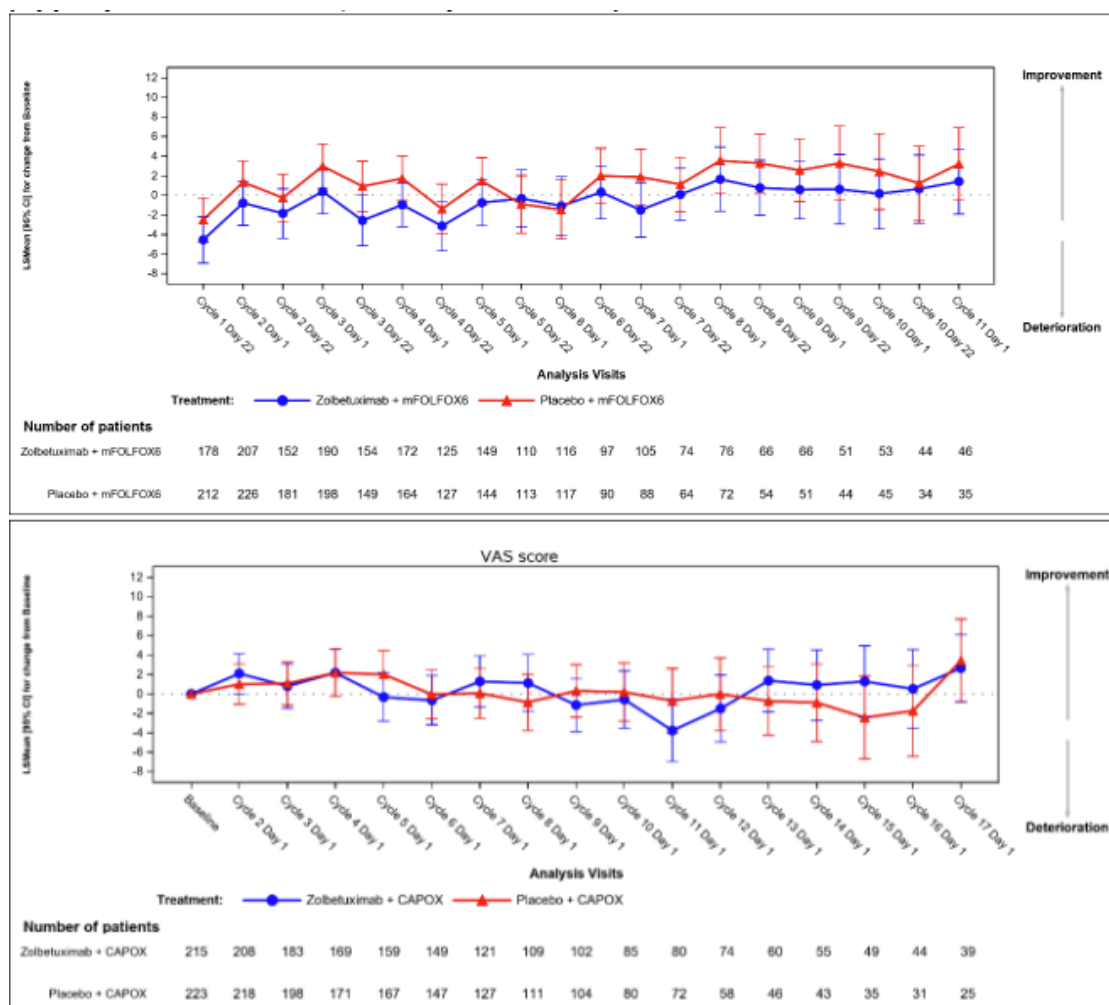
Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Astellas, sett opp mot DMPs retningslinjer og krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet, er vist i Appendiks 2.

Helserelatert livskvalitet i SPOTLIGHT og GLOW var inkludert blant de sekundære endepunktene og ble målt med pasientrapporterte utfallsmål (PRO). PROene inkluderte to sykdomsspesifikke instrumenter "*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*" (EORTC) "*Quality of Life of Cancer Patients Core Questionnaire*" (QLQ-C30; versjon 3) og "*Oesophago-Gastric Module*" (QLQ-OG25; plus STO22 Belching subskala i GLOW), og to generiske instrumenter "*Global Pain*" (GP) og "*EuroQol 5-Dimensions*" (EQ-5D-5L). DMP vil kun presentere resultater for EQ-5D. Se publikasjonen fra Lordick med flere for resultater av de øvrige instrumentene for måling av livskvalitet (31).

Spørreskjemaene ble besvart ved screening, hver 3. uke under behandling (dag 1 og 22 i hver behandlingssyklus, før eventuell antiemetika eller studiemedikamentell behandling og før diskusjon av pasientens sykdomsstatus), ved seponering av behandlingen og 30 dager og 90 dager etter seponering av behandlingen.

Etterlevelse (andelen pasienter som fullførte spørreundersøkelsene / antall pasienter som var forventet å fullføre) er presentert i Appendiks 2. I SPOTLIGHT var etterlevelseshraten $\geq 71,0$ % [range 71,0 % - 100 %], mens den i GLOW lå på $\geq 85,3$ % [range 85,3 % - 100 %]. Det var ingen forskjeller av betydning mellom armene i etterlevelse.

Astellas har brukt en *mixed model of repeated measures* (MMRM) for å undersøke endring fra baseline til 48 uker fra SPOTLIGHT og GLOW. Pasientene ble inkludert i analysene hvis det var målinger på EQ-5D ved baseline og minst en oppfølging. Manglende data ble håndtert ved sensurering, og ingen imputering ble gjort. MMRM modellen inkluderte behandlingsarm, vurderingstidspunkt, baseline VAS-skår, Region (Kina vs. Resten av verden), antall metastatiske steder (0-2 versus ≥ 3), tidligere gastrektomi (ja versus nei) som faste variabler, baseline VAS-skår og vurderingstidspunkt, og behandlingsgruppe som interaksjonstermer. I tillegg ble den totale endringen fra baseline på tvers av vurderingstidspunkt estimert. Resultatene fra MMRM analysen er vist under.



Figur 9: MMRM analyse av endringer i EQ VAS fra SPOTLIGHT øverst og GLOW nederst. Fra det primære datakuttet (SPOTLIGHT: 9 september 2022, GLOW: 7 oktober 2022).

Baseline EQ-VAS (visuell analog skala, ikke benyttet i den helseøkonomiske modellen) var sammenlignbare mellom behandlingsarmene. Videre ble ingen forskjeller av betydning observert for EQ-VAS under behandlings eller oppfølgingsperioden. KI for gjennomsnittsskårene (totale og subskala) overlappet mellom behandlingsgruppene, for de fleste besøkene under behandlings- og oppfølgingsperioden.

Innsendt helseøkonomisk modell

Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Astellas, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell, er vist i Appendiks 2.

Modellen har 2 stadier hvor det er benyttet nyttevekter.

1. Livskvalitetsvekter knyttet til helsetilstanden progresjonsfri (PF) i modellen, uavhengig av behandling.
2. Livskvalitetsvekter knyttet til helsetilstanden progrediert (PD) i modellen, uavhengig av behandling

Det er også inkludert nyttenap knyttet til uønskede hendelser (Tabell 26).

Sammenslåtte data fra GLOW- og SPOTLIGHT-studiene ble brukt i den helseøkonomiske modellen. 5L data er konvertert til 3L som beskrevet av Hernández Alava et al (32) og livskvalitetsvekter er beregnet basert på britiske populasjonsbaserte EQ-5D-3L tariffer. Nytevektene har blitt aldersjustert

iht. DMPs retningslinjer. I Astellas sin grunnanalyse er det benyttet gjennomsnittlige verdier for PFS og PD basert på alle målinger i de respektive stadiene uten å justere for manglende observasjoner, manglene elementer eller repeterte målinger. DMP etterspurte nyttevekter som tar hensyn til repeterte målinger. Nyttvekte for de to helsestadiene ved tre ulike metoder for beregning av nyttevekter er presentert i Tabell 25. De tre metodene er beskrevet under.

Deskriptive analyser gir nytte i form av rene gjennomsnittsverdier for de to helsestadiene. Data for innsamling av nytte er basert på 994 pasienter og 11 249 observasjoner for pre progresjon og 350 pasienter og 1 243 observasjoner for post progresjon i det samlede datasettet. Pre progresjon er definert som perioden pasienter står på behandling og ikke har opplevd sykdomsprogresjon eller død. For personer som ble sensurert for PFS, ble EQ-5D-vurderinger som skjedde etter sensurdatoen ekskludert fra analysen. Post progresjon er definert som perioden pasienter har opplevd sykdomsprogresjon og er i live. Manglende verdier er ikke imputert, som betyr at pasienter som ikke hadde fylt ut spørreskjema er ekskludert fra analysen ved det måletidspunktet.

Generalized estimating equation (GEE) er en marginal gjennomsnittsmoell som gir populasjonsbaserte gjennomsnittsverdier for nyttevektene. Den avhengige variabelen er EQ-5D nyttevekter og den uavhengige variabelen er helsestadium (pre- og post progresjon). Modellen forutsetter at verdiene samlet inn fra samme pasient ved forskjellige tidspunkt er korrelert.

Mixed effects model er en individspesifikk moell som analyserer både populasjonsbaserte gjennomsnittsverdier og individuelle tilfeldige effekter. Modellen er en sannsynlighetsbasert parametrisk moell, og det er benyttet en gaussisk fordeling for utfallet. For mixed effects-modellen er spørreskjema fra alle inkluderte pasienter brukt. Den avhengige variabelen er EQ-5D nyttevekter, og den uavhengige variabelen er helsestadium (pre- og post progresjon). Effekten av individuelle pasienter er inkludert som tilfeldige effekter for å ta hensyn til uobserverte, pasientspesifikke egenskaper og flere observasjoner per pasient.

Tabell 25: Nyttvekte per helsestadium i basert på ulike metoder for beregning. Fete verdier indikerer nyttevektene benyttet i Astellas sin grunnanalyse.

	Descriptive statistics		Generalized estimating equation (GEE)		Mixed effects model	
	Mean	SE	Mean	SE	Mean	SE
SPOTLIGHT						
Pre-progression	0,802	0,002	0,779	0,007	0,777	0,008
Post-progression	0,756	0,009	0,723	0,014	0,704	0,012
GLOW						
Pre-progression	0,825	0,003	0,795	0,008	0,793	0,009
Post-progression	0,764	0,010	0,707	0,015	0,688	0,013
Pooled data						
Pre-progression	0,811	0,002	0,786	0,005	0,784	0,006
Post-progression	0,760	0,007	0,716	0,010	0,697	0,009

Tabell 26 Nyttetap forbundet med uheldige hendelser (grad $\geq$ hos $\geq$ 5% av pasientene)

	Disutility	Source
Neutropenia	-0.090	Shah et al. (33). Duration 1.9 weeks
Neutrophil count decreased	-0.050	Shah et al. (33) (33) . Duration 2.4 weeks
Vomiting	-0.103	NICE TA857 (34). Duration 1 week
Nausea	-0.103	NICE TA857 (34). Duration 1 week
Anaemia	-0.120	Shah et al. (33). Duration 2.1 weeks
Decreased appetite	0.000	Shah et al. (33)
Hypokalaemia	-0.070	Shah et al. (33). Duration 0.5 weeks
Asthenia	-0.115	Lloyd et al (35) (fatigue). Duration 1 week
Diarrhoea	-0.050	Shah et al. (33). Duration 1 week

DMPs vurdering

Astellas har fulgt DMPs retningslinjer for aldersjustering, konvertering fra 5L til 3L og verdsatt nyttevekter med anbefalte tariffer. Det er en styrke at det er brukt livskvalitetsdata direkte fra studiene med det foretrukne måleinstrumentet, EQ-5D. Studiene var dobbeltblindede og PRO målinger var inkludert som et sekundært endepunkt. Dette minsker normalt risikoen for bias og øker den interne validiteten av disse målingene. Etterlevelsen av spørreskjemaene var generelt god og lik mellom behandlingsarmene. Nyttevektene i Astellas sin grunnanalyse er basert på gjennomsnittsverdier for hele datasettet. Det betyr at nyttevektene ikke er justert for repeterende målinger eller manglende observasjoner. I prinsippet betyr det at nytten målt hos en pasient som har besvart mange spørreskjemaer vil vektas mer enn nytten målt hos en pasient som har besvart færre spørreskjemaer. DMP mener at det fører til en risiko for at nyttevektene er overestimerte. Sammenlignet med de to andre metodene for beregning av nyttevekter gir de gjennomsnittlige verdiene høyere nytte i begge helsetilstander. Nyten ved progresjonsfritt stadium er likt som den generelle befolkningen ved aktuell alder (0,811 QALY) og DMP vurderer derfor at nytten i Astellas sin grunnanalyse ikke er plausibel og trolig er overestimert.

DMP har ikke mottatt informasjon om antagelser for GEE og mixed effects modellene (som homoskedastisitet, normalitet av residualer, linearitet av prediktor-utfall assosiasjon), og har derfor ikke hatt muligheten til å vurdere beregningen av nyttevektene. Begge modellene justerer for repeterte målinger og gir ganske like resultater. Mixed effects modeller er generelt å foretrekke når det foreligger manglende observasjoner siden de får mest ut av de observerte dataene (36, 37). Nyten beregnet med mixed effects modellen samsvarer med nytten brukt i en annen metodevurdering av tilsvarende populasjon som denne (30). DMP endrer derfor på nytten ved pre og post progresjon fra hhv. 0,811 og 0,760 til hhv. 0,784 og 0,697. Til tross for at dette øker forskjellen på nytten ved pre og post progresjon (fra 0,051 til 0,088), reduserer dette QALY-gevinsten i analysen (fra 0,34 til 0,33), som igjen øker IKER.

Endringer i nyttetap knyttet til uønskede hendelser har liten innvirkning på resultatet i analysen, så DMP legger til grunn det samme som Astellas uten å ha vurdert dem inngående.

DMPs konklusjon om livskvalitet

DMP legger til grunn det samme som Astellas men endrer metode for beregning av nyttevekter fra deskriptive analyser til mixed effects modell

3.7 Ressursbruk og kostnader i helseøkonomisk modell

3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelprisene i Astellas sin innsendte grunnanalyse er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten merverdiavgift (mva.), etter gjeldende retningslinje. Tabellen under oppsummerer forutsetningene Astellas har lagt til grunn i sin analyse for beregning av legemiddelkostnad av zolbetuksimab + kjemoterapi og kjemoterapi alene. Behandling med kjemoterapi, FOLFOX og CAPOX, er lik i begge behandlingsarmer. DMP har oppdatert pakningsprisen for zolbetuksimab til korrekt nivå.

Tabell 27. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva.

maksimal AOT uten nivå.					
Behandling	Paknings- størrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK)	Relativ dose- intensitet (RDI)	Kostnad per administrasjon (NOK)
Zolbetuksimab					
Startdose	Hetteglass	100	5 732	*	80 254
Vedlikeholdsdose hver 2. uke				92 %	40 127
Vedlikeholdsdose hver 3. uke				96 %	63 056
FOLFOX					7 152
Oksaliplatin SUN	Hetteglass 40 ml	200	7 108	87 %	4 731
Kalsiumfolinat	Injeksjonsvæske, oppløsning 10x10 ml	1 000	3 319	91 %	2 174
Fluorouracil Accord (infusjon)	Injeksjons- /infusjonsvæske, oppløsning 100 ml	5 000	264	93 %	212
Fluorouracil Accord (bolus)				94 %	36
CAPOX					7 944
Oksaliplatin SUN	Hetteglass 40 ml	200	7 108	95 %	7 900
Kapcitabin Accord	Blisterpakning 120 stk	500	1 755	83 %	44

*Følger relativ doseintensitet som intervall for vedlikeholdsdosen

DMPs vurdering

For legemiddelkostnaden til zolbetuksimab har Astellas tatt hensyn til svinn, dvs. at hele hetteglass benyttes per administrering av legemiddelet. For beregning av legemiddelkostnadene av kjemoterapi, er det imidlertid ikke tatt hensyn til svinn. DMP har ikke undersøkt om sykehusapotekene deler hetteglass for de respektive legemidlene siden kjemoterapi blir brukt i begge behandlingsarmer og endringer i legemiddelpriser ikke vil ha påvirkning på resultatene i analysen av betydning. Det er tatt hensyn til relativ doseintensitet (RDI) for både start- og vedlikeholdsdosen av zolbetuksimab. I klinisk praksis vil pasientene motta totalt anbefalt dosering i starten, men en RDI på 100 % for startdosen gir

lite utslag på resultatet, så DMP beholder Astellas sin modellering av kostnader også for startdoseringen av zolbetuksimab.

3.7.2 Andre relevante legemiddelkostnader

Innsendt dokumentasjon

Kostnader ved samtidig behandling med antiemetiske legemidler er presentert i Tabell 28. Kostnader ved påfølgende behandling er presentert i Tabell 29. For kjemoterapi er det antatt at pasientene har moderat risiko for kvalme og mottar ondansetron og deksametason som anbefalt av retningslinjer for behandling og forebygging for kvalme (38). For behandling med zolbetuksimab + kjemoterapi, er det antatt at pasientene har høy risiko for kvalme og mottar behandling med aprepitant i tillegg.

Etterfølgende behandling er modellert som en engangskostnad ved progresjon. Basert på studiene er det antatt at 47 % av pasientene i intervensjons- og 54 % i komparatorarmen mottar etterfølgende behandling. Astellas tar i sin modell utgangspunkt i at 50 % av pasientene mottar paklitaksel og 50 % av pasientene mottar irinotekan + fluorouracil som påfølgende behandling. I tillegg til legemiddelkostnadene, er det antatt en enhetskostnad per intravenøse administrasjon.

Tabell 28. Kostnader relatert til samtidig behandling med antiemetiske legemidler

Behandling	Pakningsstørrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK)	Kostnad per administrasjon (NOK)
Samtidig behandling med antiemetika				
Ondansetron Bluefish	8 mg x 100, tablett, filmdrasjert	20mg + 8 mg x 4	2 423	158
Deksametason Aurora Medical	4 mg x 100 tabletter	12 mg + 8 mg x 4	705	78
Aprepitant (Emend)	125 mg + 80 mg x 2	125 mg + 80 mg x 2	508	508
Kjemoterapi				235
Zolbetuksimab + kjemoterapi				743

Tabell 29: Kostnader relatert til etterfølgende behandling

Behandling	Pakningsstørrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK)	Kostnad per uke	Varighet (uker)	Totale kostnader
Paklitaksel Fresenius Kabi*	Hetteglass 1x16.7 ml	100 mg/m ²	3 427	2 056	13	26 730
Fluorouracil Accord	Hetteglass 100 ml	400 mg/m ² (bolus) 2400 (infuser)	264	124	13	1 609
Irinotekan Fresenius Kabi	Hetteglass 1x25 ml	180 mg/m ²	7 234	2 344	13	30 468
Irinotekan + fluorouracil						32 077
Totale kostnader zolbetuksimab + kjemoterapi (47 % av pasientene mottar påfølgende behandling)						13 820
Totale kostnader kjemoterapi (54 % av pasientene mottar påfølgende behandling)						15 878

*DMP har endret preparat for paklitaksel til å samsvare med preparatet som benyttes av helseforetakene.

DMPs vurdering

Astellas sin modellering av antiemetika er i tråd med behandlingsretningslinjer for behandling av FOLFOX og CAPOX (39) (40). I preparatomtalen til zolbetuksimab er det anbefalt samtidig behandling

med antiemetika, men det er ikke spesifisert hvilke. Å legge til olanzapin (høyeste risikokategori for behandling av kvalme) gir lite utslag på resultatet. Dessuten har fageksperter gitt innspill om at de har god erfaring å håndtere kjemoterapiindusert kvalme hos aktuell pasientpopulasjon. Følgelig vil det trolig ikke kreve ekstra ressurser av betydning å håndtere kvalmen assosiert med zolbetuksimab. DMP godtar derfor Astellas sin modellering av antiemetiske legemidler uten å ha vurdert den inngående.

Astellas har antatt at ikke alle som progredierer mottar etterfølgende behandling basert på totalt antall pasienter som mottok etterfølgende behandling i studiene, uten å ha tatt hensyn til hvor mange som progredierte. I klinisk praksis vil de fleste pasientene som progredierer motta etterfølgende behandling så lenge de tolerer behandlingen, og noen pasienter vil motta flere behandlingsregimer med etterfølgende behandling. DMP endrer til at alle, 100 %, av pasientene som progredierer mottar etterfølgende behandling siden dette vil gjenspeile klinisk praksis bedre. Dette gir ikke stort utslag på resultatet (se Tabell 33 i kapittel 4). For DMPs vurdering av fordelingen og type etterfølgende behandling henvises det til kapittel 3.4.3.

3.7.3 Administrasjonskostnader

Innsendt dokumentasjon

Administrasjonskostnader er inkludert som en engangskostnad uavhengig av behandlingsregime. Enhetskostnaden er på 3 555 NOK, hentet fra DMPs enhetskostnadsdatabase v.1.5 november 2024.

DMPs vurdering

Astellas har ikke antatt ekstra kostnader knyttet til zolbetuksimab, selv om det er en tilleggsbehandling til kjemoterapi. Iht preparatomtalen skal zolbetuksimab administreres umiddelbart over minst 2 timer og det kan ikke administreres andre legemidler samtidig gjennom samme infusjonsslange. Enhetskostnaden for administrasjon av intravenøs infusjon er basert på en infusjonstid mellom 30 til 60 minutter (41). DMP mener derfor at det vil beløpe ekstra ressurser knyttet til administreringen av zolbetuksimab og legger til en ekstra administrasjon per behandlingssyklus med zolbetuksimab + kjemoterapi. Dette øker IKER, se Tabell 33 i kapittel 4.

3.7.4 Kostnader ved uønskede hendelser

Innsendt dokumentasjon

Astellas har benyttet seg av DRG 189 sykdom i fordøyelsesorganene ITAD>17 år uten komorbiditet eller komplikasjoner (u/bk) for samtlige bivirkninger i modellen. Det er antatt at 33 % av bivirkningene krever sykehusinnleggelser. For en oversikt over bivirkningene i modellen henvises det til kapittel 3.6.3. De uønskede hendelsene modelleres som en engangskostnad ved behandlingsstart per behandlingsarm, disse er presentert i tabellen under.

Tabell 30. Totale kostnader relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser, per pasient, i de to behandlingsarmene

	Total kostnad (NOK)
Zolbetuksimab + kjemoterapi	11 159
Kjemoterapi	7 718

DMPs vurdering

Endringer av kostnader knyttet til uønskede hendelser har liten innvirkning på resultatet i analysen. DMP beholder derfor Astellas sin modellering uten å ha vurdert dem inngående.

3.7.5 Kostnader forbundet med helsestadier, monitorering, oppfølging og test av Claudin 18

Innsendt dokumentasjon

Astellas har lagt ved kostnader knyttet til helsestadiene før progresjon, etter progredierte og ved død, samt testkostnader. Kilder, antagelser og kostnader er presentert i tabellen under.

Tabell 31: Kostnader relatert til helsestadier, monitorering, oppfølging og test av Claudin (CLDN) 18

Helsestadie og antagelser	Frekvens	Enhets-kostnad (NOK)	Kilde
Før progresjon (PF)			
CT-skan	Hver 2. måned	2 490	Unilab sine prislister (https://unilabs.no/pasient/radiologi/prisliste)
Poliklinisk konsultasjon	Hver måned	2 402	DRG 906A Poliklinisk konsultasjon vedr svulst i fordøyelseskanalen. Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering 2024.
Kostnad per pasient		40 021	
Etter progresjon (PD)			
CT-skan	To ganger årlig	2 490	Som over
Poliklinikk	To ganger årlig	2 402	som over
Kostnad per pasient		9 786	
Livets slutfase	En gang ved død	70 279	DMPs enhetskostnadsdatabase
Kostnad av CLDN 18.2 test			
Kostnaden av Ventana® CLDN18 per pasient	En gang ved behandlingsstart	1 055	Cost of Ventana® CLDN18 array / per patient
Andel pasienter som er CLDN18 positive	-	47,2 %	Andel pasienter som er CLDN18 positive
Gjennomsnittlig kostnad per pasient som er aktuelle for behandling med zolbetuksimab		2 236	Kostnad av test/ andelen pasienter som er CLDN18 positive

DMPs vurdering

Det er ikke sannsynlig at pasienter som har progredierte krever mindre ressurser enn pasienter som er progresjonsfrie gitt at pasienten står på behandling. DMP har undersøkt effekten av å øke kostnadene til helsestadiet etter progresjon. Dette gir ikke nevneverdig betydning for resultatet i analysen. DMP godtar derfor kostnadene knyttet til helsestadiene uten å ha undersøkt dem nærmere.

Testkostnader

Som omtalt i kapittel 1, er ikke test etter Claudin 18 en del av standard klinisk praksis for aktuell pasientgruppe per i dag. Dersom de totale kostnadene knyttet til en test skal belyses korrekt, må det tas hensyn til flere faktorer som valg av type test og effekten (sensitivitet og spesifisiteten) av testen. Enhetskostnaden til testen er ikke fullt ut kjent. Andre instanser har ansvaret for å vurdere om tester

skal innføres i Handlingsprogrammet. DMP inkluderer ikke kostnadene knyttet til test av Claudin 18 i sin hovedanalyse, men vil belyse testkostnadene for å identifisere aktuelle pasienter i budsjettberegningene.

3.7.6 Kostnader for tidsbruk

Astellas har ikke inkludert kostnader knyttet til tiden pasientene bruker på behandling. I henhold til DMPs Retningslinjer for innsendelse av dokumentasjon til metodevurdering av legemidler (42), skal tidsbruken for pasienter tas hensyn til når det er forskjeller i tidsbruk for intervensjonen og komparator. Som omtalt i kapittel 3.7.3 innebærer behandling med zolbetuksimab to timer ekstra med infusjon sammenlignet med behandling med kjemoterapi alene. DMP inkluderer derfor verdien for pasientens tidsbruk ved hver infusjon og bruker 326 NOK per time hentet fra DMPs Enhetskostnadsdatabase.

3.7.7 DMPs konklusjon om ressursbruk og kostnader i helseøkonomisk modell

DMPs konklusjon

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Astellas, men endrer følgende:

- Oppdaterer legemiddelpriser på zolbetuksimab og paklitaksel.
- Endrer fra at 47 % og 53 % i hhv. zolbetuksimab- og kjemoterapiarmen mottar etterfølgende behandling til at 100 % mottar etterfølgende behandling i begge armer.
- Legger til administrasjonskostnader hos pasientene som mottar zolbetuksimab i tillegg til kjemoterapi.
- Fjerner testkostnaden av Claudin 18 for beregning av kostnadseffektivitet (IKER), men inkluderer den for beregning av budsjett i et scenario.
- Inkluderer verdien for pasientenes tidsbruk ved infusjon av zolbetuksimab.

For endringenes påvirkning på IKER, se Tabell 33 i kapittel 4.

4. Analyseresultater

4.1 Kostnad-per-QALY analyse

Her presenteres resultater basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater med konfidensielle priser er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

4.1.1 Firmaets grunnanalyse

Tabell 32. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Zolbetuksimab + kjemoterapi	Kjemoterapi	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 152 272	260 171	892 200
Totale QALYs	1,69	1,13	0,56
Totale leveår	2,13	1,43	0,70
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	1 600 876		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	1 269 094		

4.1.2 DMPs hovedanalyse

Basert på DMPs vurderinger i kapitlene over har DMP gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i Astellas sin analyse bortsett fra følgende:

- Endret på kroppsoverflate (BSA) fra 1,7 m² basert på studiedata til 1,8m² basert på hva som ventes for BSA i norsk klinisk praksis.
- Endret fra gamma til loglogistisk som framskrivingskurve for OS i kjemoterapiarmen.
- Endret på metode for beregning av nyttevekter fra gjennomsnittsverdier til mixed effects modell som tar hensyn til repeterte målinger.
- Oppdatert legemiddelprisene for zolbetuksimab og paklitaksel.
- Endret fra at 47 % og 53 % i hhv. Zolbetuksimab og FOLFOX-armen mottar etterfølgende behandling når de progredierer til at 100 % mottar etterfølgende behandling i begge armer.
- Lagt til administrasjonskostnader hos pasientene som mottar zolbetuksimab i tillegg til kjemoterapi.
- Fjernet testkostnaden av Claudin 18.2.
- Inkludert verdien for pasientenes tidsbruk ved infusjon av zolbetuksimab.
- Endre alderen fra 58,5 år basert på studiedata til 65 år basert på innspill fra medisinske fagekspert

I tabellen under presenteres effekten av de ulike endringene DMP har gjort med utgangspunkt i Astellas sin grunnanalyse. Effekten av de ulike endringene presenteres enkeltvis, ikke aggregert. Endring i de ulike forutsetningene kan påvirke hverandre i samme retning eller motvirke hverandre. Det er dermed ikke mulig å summere alle endringene i tabellen under.

Tabell 33. Enkeltvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i Astellas sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Forutsetning	Astellas sin grunnanalyse	DMPs hovedanalyse	Begrunnet i kapittel	IKER (± endring) (NOK)
IKER i Astellas sin grunnanalyse				1 600 876
Kroppsoverflate	1,7 m ² basert på studiedata	1,8 m ² basert på innspill fra fageksperter	3.3.4	1 668 394 +67 518
Framskrivning OS i kjemoterapiarmen	Gamma	Loglogistisk	3.6.1.2	2 681 389 +1 012 995
Metode for beregning av nyttevekter	Gjennomsnittsverdier	Mixed effects modell	3.6.4	2 773 935 + 92 546
Oppdatere legemiddelpris zolbetuksimab			3.7.1	2 767 076 -6 859
Oppdatere legemiddelpris paklitaksel			3.7.2	2 766 363 -712
Andelen pasienter som mottar etterfølgende behandling	47 % i zolbetuksimab- og 53 % i kjemoterapiarmen	100 % i begge armer	3.7.2	2 775 056 +8 693
Administrasjonskostnader zolbetuksimab	Likt som i kjemoterapiarmen	Ett ekstra tillegg av administrasjonskostnader	3.7.3	2 961 000 +185 943
Testkostnader Claudin 18.2	Inkludert	Ekskludert	3.7.5	2 954 284 -6 716
Verdien av tidsbruk hos pasienter som mottar zolbetuksimab	Ekskludert	Inkludert	3.7.6	2 988 387 +34 103
Gjennomsnittsalder ved modellstart	58,5 år	65 år	3.3.4	3 029 369 + 40 982

Resultater fra DMPs hovedanalyse:

Tabell 34. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

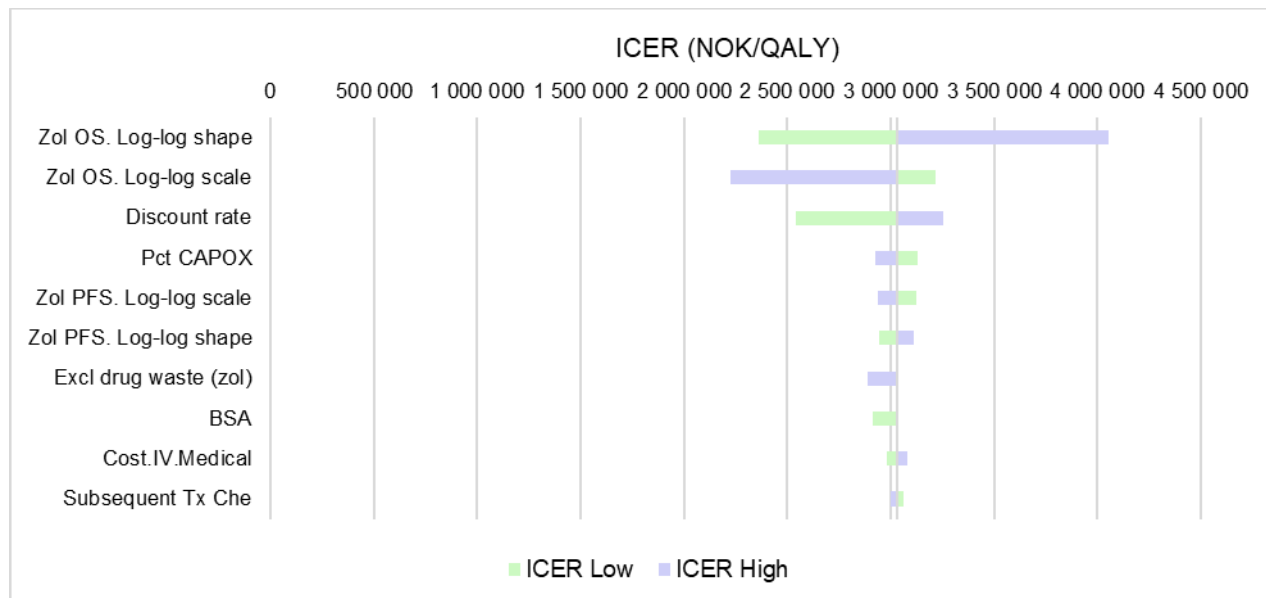
	Zolbetuksimab + kjemoterapi	Kjemoterapi	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 289 327	294 662	994 666
Totale QALYs	1,60	1,27	0,33
Totale leveår	2,12	1,70	0,42
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	3 029 369 2 356 253		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			

Som omtalt i avsnittet om usikkerhet, skiller pasientpopulasjonen i effektdokumentasjonen seg fra pasienter det er aktuelt å behandle i norsk klinisk praksis, der det forventes en lavere legemiddeleksponering og dermed lavere relativ effekt enn i studien. Samlet vet vi ikke med sikkerhet hvilken retning dette vil ha på IKER, men den vil trolig være høyere enn beregnet i DMPs hovedanalyse.

4.1.3 Analyser av usikkerhet

Sensitivitetsanalyser

I enveissensitivitetsanalyser basert på DMPs hovedanalyse betyr følgende parametre knyttet til framskriving av OS mest for resultatene, se figuren under.



Figur 10: Tornadodiagram over enveissensitivitetsanalysene som gir størst utslag på IKER. Parameterne er variert med tilhørende 95 % konfidensintervall eller +/- 20 %.

Scenarioanalyser

Alternative plausible scenarier DMP har testet har liten innvirkning på IKER.

4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorlighetsgraden av den aktuelle tilstanden. Alvorlighetsgraden påvirker om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet.

DMP benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter behandlet med kjemoterapi. Nærmere omtale finnes i Appendiks 3.

Tabell 35. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).

Alder	A	XX
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	16,3
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	1,4
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	14,9

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 15 QALYs.

4.3 DMPs vurdering av analyseresultater

I hovedanalysen er merkostnad for zolbetuksimab + kjemoterapi sammenlignet med kjemoterapi, basert på maksimal AUP uten mva., om lag:

3,0 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

2,4 millioner NOK per vunnet leveår

DMP vurderer at det er liten usikkerhet knyttet til resultatene i modellen, som er basert på data fra totalpopulasjonen i det samlede analysesettet fra SPOTLIHGT og GLOW. Data for OS, PFS og TTD er modne og data for livskvalitet er samlet inn med det foretrukne instrumentet EQ-5D. DMP har derfor valgt å ikke presentere scenarioanalyser. Det er imidlertid usikkerhet knyttet til overførbarheten av effektdata til pasienter det er aktuelt å behandle i norsk klinisk praksis som det ikke er mulig å belyse i scenarioanalyser. Som diskutert i kapittel 3.6.2, viste subgruppeanalyser at pasienter med kaukasisk opprinnelse og pasienter fra regionen ikke-Asia hadde dårligere effekt enn totalpopulasjonen. DMP etterspurte derfor muligheten til å modellere på subgruppen fra ikke-Asia, men har ikke mottatt dette fra Astellas. Dersom relativ effekt er dårligere hos pasientene som er aktuelle på å behandle med zolbetuksimab, vil dette trolig føre til høyere IKER enn beregnet i DMPs hovedanalyse. EMA konkluderte med at den dårligere effekten var på grunn av lavere legemiddeleksponering. DMP har etterspurt data på relativ doseintensitet og behandlingsvarighet fra Astellas, men har heller ikke mottatt dette. Lavere legemiddeleksponering vil føre til lavere legemiddelkostnader som vil gi en lavere IKER. Samlet vet vi ikke med sikkerhet hvilken retning lavere relativ effekt og lavere legemiddeleksponering vil ha på IKER, men den vil trolig være høyere enn beregnet i DMPs hovedanalyse.

5. Nivolumab kombinert med kjemoterapi som komparator

Basert på norske behandlingsretningslinjer og innspill fra medisinske fageksperter er nivolumab + kjemoterapi aktuell komparator hos pasienter med HER2 negativ sykdom der svulsten har et PD-L1 uttrykk CPS score ≥ 5 . I SPOTLIGHT og GLOW utgjorde disse pasientene 17 %. Som omtalt i kapittel 2 finnes det ikke grunnlag for å konkludere om zolbetuksimab + kjemoterapi har likeverdig effekt som nivolumab + kjemoterapi. Medisinske fageksperter har trukket fram at zolbetuksimab kan være et aktuelt behandlingsalternativ hos pasienter CPS score ≥ 5 og < 10 , men har per nå ikke nok informasjon for valg mellom de to ulike behandlingene.

DMP mener derfor det er relevant å gjøre en kostnadssammenligning mellom zolbetuksimab og nivolumab, begge kombinert med kjemoterapi.

For pasientpopulasjonen med HER2-negativ, CLDN18.2 positiv sykdom der svulsten også har et høyt PD-L1 uttrykk (CPS ≥ 10) vil PD-(L)1-hemmere kombinert med kjemoterapi fortsatt være foretrukket standardbehandling ifølge medisinske fageksperter rekruttert av RHF-ene (kapittel 1.4). Denne pasientgruppen antas å være liten i norsk klinisk praksis.

Både zolbetuksimab og nivolumab har godkjent indikasjon i kombinasjon med fluoropyrimidin og platinabasert kombinasjonskjemoterapi. Derfor vises bare legemiddelprisen knyttet til de to preparatene alene. Siden FOLFOX er typen kjemoterapi som brukes i størst grad i norsk klinisk praksis, viser vi kostnad for behandlingssykluser per 14 dag, i tråd med doseringsintervallene av FOLFOX. DMP gjør en forenklet sammenligning av kostnad per behandlingssyklus, samt kostnad for ett års behandling (26 behandlingssykluser). Kostnader vises uten justering av relativ doseintensitet og behandlingsvarighet for både zolbetuksimab og nivolumab. For beregning av kostnader er det antatt hele hetteglass og kroppsareal på $1,8 \text{ m}^2$ er benyttet. Tabellen under viser resultatet av kostnadssammenligningen.

Tabell 36: Legemiddelkostnad for zolbetuksimab og nivolumab per pakning, behandlingssyklus og år. Priser er med maksimal AUP uten mva.

Behandling	Pakningsstørrelse og form	Dose (mg)	Kostnad per pakning	Kostnad per 14 dager	Kostnad per år
Vyloy (zolbetuksimab)	Pulver til konsentrat til infusjonsvæske	100 x 8*	5 732	45 859	1 192 339
Opdivo (nivolumab)	Konsentrat til infusjonsvæske	240	26 758	26 758	695 700

Vedlikeholdsdose på 400 mg/m^2

6. Budsjettberegninger

6.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med zolbetuksimab ved ventrikkelkreft i Norge

Pasienter aktuelle for behandling med zolbetuksimab er voksne pasienter med lokalavansert inoperabel eller metastatisk HER2-negativ adenokarsinom i ventrikkel eller gastroesofageal overgang (GEJ), hvor tumorene er Claudin (CLDN) 18.2-positive.

I Norge er kreft i spiserør og magesekk relativt sjeldne kreftformer. I 2023 ble det diagnostisert 870 nye tilfeller av kreft i spiserør eller magesekk i Norge. Av disse var 343 tilfeller spiserørskreft og 527 tilfeller magesekkreft (16).

Astellas tar utgangspunkt i at det diagnostiseres omtrent 500 nye tilfeller med ventrikkel- og GEJ kreft årlig, basert på nye tilfeller ventrikkelkreft i Kreftregisteret. Av disse, er det antatt at 85 % er HER2-negative, 20 % vil motta førstelinje palliativ behandling (basert på et svensk kvalitetsregister for kreft i magesekken og GEJ) og at 47 % er antatt å være Claudin 18.2 positive (3). Videre antar de et gradvis opptak per år etter en eventuell innføring av zolbetuksimab.

Anslaget til Astellas er noe lavt siden de kun har tatt hensyn til ventrikkelkreft, men ikke GEJ-kreft. En medisinsk fagekspert som DMP rekruttert av RHF-ene, anslår at omtrent 55 pasienter vil være aktuelle for behandling med zolbetuksimab. Dette samsvarer med anslaget til den andre fageksperten, på rundt 40-70 pasienter per år. Av disse, vil majoriteten være aktuell for behandling med kjemoterapi i dag, mens ca. 5-10 pasienter vil være aktuelle for behandling med nivolumab (PD-L1 CPS skår mellom 5 og 10). DMP legger til grunn 100 % markedsopptak fordi nye metoder blir tilgjengelig like etter beslutning om innføring i hele landet. Videre er Astellas sin antagelse om konstant årlig insidens rimelig siden insidensen av ventrikkelkreft har vært stabil de siste 20 årene.

Basert på innspillene til fagekspertene, har DMP lagt til grunn at 55 pasienter vil få behandling med zolbetuksimab + kjemoterapi årlig dersom metoden innføres, se tabellen under. Dette er et noe høyere anslag enn Astellas sitt anslag.

Tabell 37. Antall nye pasienter per år de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med zolbetuksimab + kjemoterapi, dersom zolbetuksimab blir innført	55	55	55	55	55
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med komparatorer, dersom zolbetuksimab blir innført	0	0	0	0	0
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med kjemoterapi, dersom zolbetuksimab IKKE blir innført	48	48	48	48	48
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med nivolumab, dersom zolbetuksimab IKKE blir innført	7	7	7	7	7

6.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

DMP har hentet utgifter per pasient per år for de første fem årene fra den helseøkonomiske modellen som representerer DMPs hovedanalyse for legemiddelkostnader av zolbetuksimab + kjemoterapi og kjemoterapi alene. For legemiddelkostnadene til nivolumab + kjemoterapi, har DMP benyttet

legemiddelkostnader per pasient fra metodevurderingen av Nivolumab (Opdivo), i kombinasjon med fluoropyrimidin og platinabasert kombinasjonskjemoterapi som førstelinjebehandling hos voksne med HER-2 negativ avansert eller metastatisk adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang (GEJ) eller øsofagus, hvor tumorene har PD-L1-ekspressjon med en kombinert positiv score (CPS) ≥ 5 (30). Samtlige kostnader er inkludert merverdiavgift (mva.) og er udiskonterte.

De regionale helseforetakene får kompensert mva. på legemidler. I budsjettberegningene benyttes imidlertid legemiddelpriser inkludert mva. slik at budsjettberegningene gjøres på samme måte uavhengig av hvor finansieringsansvaret er plassert (folketrygd eller spesialisthelsetjenesten).

Her presenteres resultater basert på maksimal AUP inkludert mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Det foreligger konfidensielle, rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene, og resultater med disse prisene er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Tabell 38. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for zolbetuksimab + kjemoterapi og komparatorer. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Zolbetuksimab + kjemoterapi	797 288	248 642	100 379	42 834	18 920
Kjemoterapi	83 227	5 000	1 747	932	598
Nivolumab + kjemoterapi	714 236	206 477	5 786	1 379	328

6.3 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Kostnader for spesialisthelsetjenesten samlet
- Kostnader i helse- og omsorgstjenesten samlet

I det øverste punktet listet over, inkluderes kun de direkte legemiddelkostnadene for zolbetuksimab + kjemoterapi og kjemoterapi i analysen. DMP velger å kun beregne legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten i denne saken fordi vi mener at virkningen utover legemiddelkostnader ikke vil være av stor budsjettmessig betydning.

6.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall som vist i Tabellen i Kap. 5.1, mens legemiddelkostnadene per pasient er som vist i Tabellen i Kap. 5.2.

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i tabellen under.

Tabell 39. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av zolbetuksimab til behandling av voksne pasienter med lokalavansert inoperabel eller metastatisk HER2-negativ adenokarsinom i ventrikel eller gastroøsofageal overgang (GEJ), hvor tumorene er Claudin (CLDN) 18.2-positive. (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Zolbetuksimab + kjemoterapi blir innført	43 850 822	57 526 120	63 046 959	65 402 821	66 443 433
Zolbetuksimab + kjemoterapi blir ikke innført	8 994 572	10 679 921	10 804 276	10 858 677	10 889 651
Budsjettvirkning av anbefaling	34 856 249	46 846 199	52 242 683	54 544 144	55 553 782

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 55 millioner NOK i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklede, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

Legemiddelutgiftene er basert på behandlingsvarighet og relativ doseintensitet fra SPOTLIGHT og GLOW. Som omtalt i kapittel 3, tror DMP at tolerabiliteten av zolbetuksimab vil være lavere i norsk klinisk praksis. Dette vil føre til lavere doseintensitet og at flere sluttet på behandlingen og følgelig lavere budsjettberegninger.

En implementering av zolbetuksimab + kjemoterapi innebærer også innføringen av test etter Claudin 18.2 siden det er en ny biomarkør som det ikke testes etter rutinemessig per i dag. Astellas har beregnet at det koster 2 236 per Claudin 18.2 positive pasient med en Ventana® CLDN18 array test (se kapittel 3.7.5). For å identifisere 55 pasienter med Claudin 18.2 positivitet gir dette totale testkostnader på i overkant av 120 000. Den reelle verdien av kostnaden til en test er usikker og DMP har ikke validert Astellas sitt anslag.

Referanser

1. Kubota Y, Kawazoe A, Mishima S, Nakamura Y, Kotani D, Kuboki Y, et al. Comprehensive clinical and molecular characterization of claudin 18.2 expression in advanced gastric or gastroesophageal junction cancer. *ESMO Open*. 2023;8(1):100762.
2. Mao L, Yi W, Lin X-A, Gu Y, Xia Z, Qi C, et al. 105 Prevalence of claudin18.2 and PD-L1 expression in chinese gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2022;10(Suppl 2):A115-A.
3. 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.
4. Wang C, Wang Y, Chen J, Wang Y, Pang C, Liang C, et al. CLDN18.2 expression and its impact on prognosis and the immune microenvironment in gastric cancer. *BMC Gastroenterol*. 2023;23(1):283.
5. Böger C, Behrens HM, Mathiak M, Krüger S, Kalthoff H, Röcken C. PD-L1 is an independent prognostic predictor in gastric cancer of Western patients. *Oncotarget*. 2016;7(17):24269-83.
6. Gu L, Chen M, Guo D, Zhu H, Zhang W, Pan J, et al. PD-L1 and gastric cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(8):e0182692.
7. Hassen G, Kasar A, Jain N, Berry S, Dave J, Zouetr M, et al. Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) Positivity and Factors Associated with Poor Prognosis in Patients with Gastric Cancer: An Umbrella Meta-Analysis. *Cureus*. 2022;14(4):e23845.
8. Rha SY, Ku GY, Kim HS, Chung HC, Amlashi FG, Maru DM, et al. PD-L1 expression and overall survival in Asian and western patients with gastric cancer. *Future Oncol*. 2022;18(21):2623-34.
9. European medicines agency. Assessment report Vyloy. International non-proprietary name: zolbetuximab. Procedure No. EMEA/H/C/005868/0000 25 July 2024 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyloy-epar-public-assessment-report_en.pdf].
10. Norsk Elektronisk Legehåndbok. Ventrikkeltkreft. Oppdatert 21.03.2022 2021 [Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/magetarm/tilstander-og sykdommer/magesekk/ventrikkeltkreft>].
11. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for utredning, behandling og oppfølging av kreft i spiserør og magesekk (siste faglige endring 30. januar 2025) 2024 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/kreft-i-spiseror-og-magesekk--handlingsprogram>].
12. Grillo F, Fassan M, Sarocchi F, Fiocca R, Mastracci L. HER2 heterogeneity in gastric/gastroesophageal cancers: From benchside to practice. *World J Gastroenterol*. 2016;22(26):5879-87.
13. Kim JM, Chen DS. Immune escape to PD-L1/PD-1 blockade: seven steps to success (or failure). *Ann Oncol*. 2016;27(8):1492-504.
14. Fassan M, Kuwata T, Matkowskyj KA, Röcken C, Rüschoff J. Claudin-18.2 Immunohistochemical Evaluation in Gastric and Gastroesophageal Junction Adenocarcinomas to Direct Targeted Therapy: A Practical Approach. *Mod Pathol*. 2024;37(11):100589.
15. Sewastjanow M, Yamashita K, Iwata KK, Moran D, Elsouda D, Pizzi M, et al. Abstract 2141: Claudin 18.2 (CLDN18.2) expression prevalence, prognostication and clinical variables in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma patient samples. *Cancer Research*. 2023;83(7_Supplement):2141-.
16. Kreftregisteret. Kreft i spiserør og magesekk (Sist oppdatert: 16.05.2024) 2024 [Available from: https://www.kreftregisteret.no/kreftformer/kreft-i-spiseror-og-magesekk/?utm_source=chatgpt.com].
17. 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.
18. Shah MA, Shitara K, Ajani JA, Bang YJ, 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.
19. Ajani JA, Lordick F, Bang YJ, Enzinger PC, Ilson DH, Shah MA, et al. LBA82 Updated efficacy and safety results from phase III SPOTLIGHT study evaluating zolbetuximab + mFOLFOX6 as first-line (1L) treatment for patients with claudin-18 isoform 2-positive (CLDN18.2+), HER2-negative, locally advanced (LA) unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction (mG/GEJ) adenocarcinoma. *Annals of Oncology*. 2023;34:S1322.

20. Lordick F, Shah MA, Shitara K, Ajani JA, Bang YJ, Enzinger PC, et al. 134MO Updated efficacy and safety results from phase III GLOW study evaluating zolbetuximab + CAPOX as first-line (1L) treatment for patients with claudin-18 isoform 2-positive (CLDN18.2+), HER2-negative, locally advanced (LA) unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction (mG/GEJ) adenocarcinoma. *Annals of Oncology*. 2023;34:S1524.
21. Shitara K, Moehler MH, Ajani JA, Shen L, Garrido M, Gallardo C, et al. Nivolumab (NIVO) + chemotherapy (chemo) vs chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): 4 year (yr) follow-up of CheckMate 649. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(3_suppl):306-.
22. Rha SY, Oh DY, Yañez P, Bai Y, Ryu MH, 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.
23. Shitara K, Xu RH, Ajani JA, Moran D, Guerrero A, Li R, et al. Global prevalence of claudin 18 isoform 2 in tumors of patients with locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Gastric Cancer*. 2024;27(5):1058-68.
24. 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. *Lancet*. 2021;398(10294):27-40.
25. Fuchs CS, Özgüroğlu M, Bang YJ, Di Bartolomeo M, Mandala M, Ryu MH, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated PD-L1-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: 2-year update of the randomized phase 3 KEYNOTE-061 trial. *Gastric Cancer*. 2022;25(1):197-206.
26. Bickenbach K, Strong VE. Comparisons of Gastric Cancer Treatments: East vs. West. *J Gastric Cancer*. 2012;12(2):55-62.
27. Davidson M, Cafferkey C, Goode EF, Kouvelakis K, Hughes D, Reguera P, et al. Survival in Advanced Esophagogastric Adenocarcinoma Improves With Use of Multiple Lines of Therapy: Results From an Analysis of More Than 500 Patients. *Clinical Colorectal Cancer*. 2018;17(3):223-30.
28. Merchant SJ, Kong W, Gyawali B, Hanna TP, Chung W, Nanji S, et al. First-Line Palliative Chemotherapy for Esophageal and Gastric Cancer: Practice Patterns and Outcomes in the General Population. *JCO Oncol Pract*. 2021;17(10):e1537-e50.
29. Direktoratet for medisinske produkter. Preparatomtale Vyloy 2024 [Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/vyloy-epar-product-information_no.pdf.
30. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste. ID2021_041 Nivolumab (Opdivo), i kombinasjon med fluoropyrimidin og platinabasert kombinasjonskjemoterapi indisert til førstelinjehbehandling hos voksne med HER-2 negativt avansert eller metastatisk adenokarsinom i ventrikkel, gastrøsofageal overgang (GEJ) eller øsofagus, hvor tumorene har PD-L1-ekspresjon med en kombinert positiv score (CPS) ≥5. 28.11.2022 [Available from: https://www.nyemetoder.no/4adf59/siteassets/documents/rapporter/id2021_041_nivolumab_opdivo_a_denokarsinom-i-ventrikkel-gej-eller-osofagus_hurtig-metodevurdering_offentlig-versjon_oppdateret-30.11.2022.pdf.
31. Lordick F, Van Cutsem E, Shitara K, Xu RH, 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. Hernández-Alava M, Pudney S. Econometric modelling of multiple self-reports of health states: The switch from EQ-5D-3L to EQ-5D-5L in evaluating drug therapies for rheumatoid arthritis. *J Health Econ*. 2017;55:139-52.
33. Shah BD, Smith NJ, Feng C, Jeyakumar S, Castaigne JG, 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. National Institute for Health and Care Excellence. Nivolumab with platinum- and fluoropyrimidine-based chemotherapy for untreated HER2-negative advanced gastric, gastro-oesophageal junction or oesophageal adenocarcinoma [ID1465] Committee Papers 2022 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta857/evidence/appraisal-consultation-1-committee-papers-pdf-11320614397>.
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. Bell ML, Floden L, Rabe BA, Hudgens S, Dhillon HM, Bray VJ, et al. Analytical approaches and estimands to take account of missing patient-reported data in longitudinal studies. *Patient Relat Outcome Meas*. 2019;10:129-40.

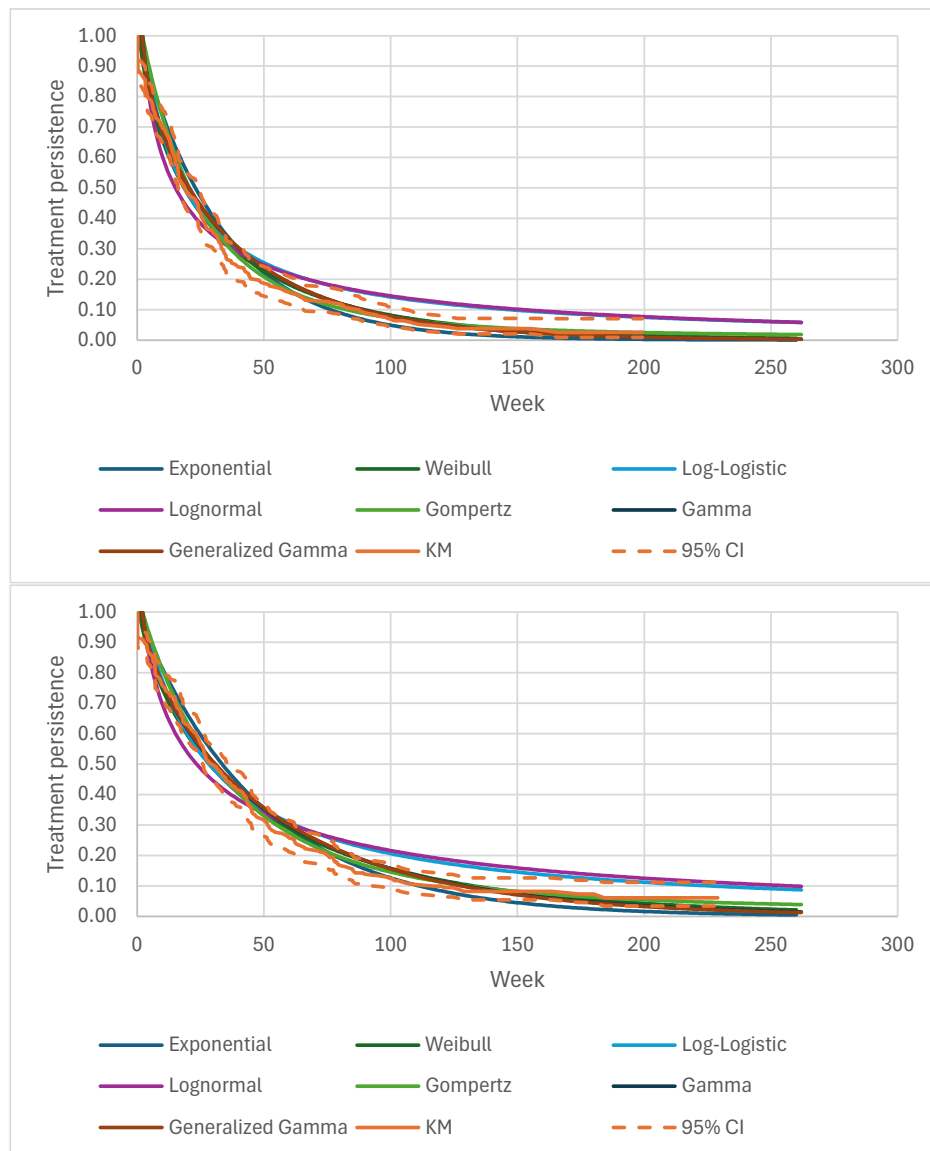
37. Dziura JD, Post LA, Zhao Q, Fu Z, Peduzzi P. Strategies for dealing with missing data in clinical trials: from design to analysis. *Yale J Biol Med.* 2013;86(3):343-58.
38. Herrstedt J, Clark-Snow R, Ruhlmann CH, Molassiotis A, Olver I, Rapoport BL, et al. 2023 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting. *ESMO Open.* 2024;9(2):102195.
39. Oslo universitetssykehus. Mage-tarm 135, 138, 139 CA224-060 FOLFOX +/- nivolumab/BMS-986213 (Sist oppdatert: 13.12.2023) [Available from: <https://metodebok.no/index.php?action=topic&item=123b9b9b>.
40. Oslo universitetssykehus. Mage-tarm 016 CAPOX Kapecitabin/oksaliplatin (Sist oppdatert: 13.09.2024) [Available from: <https://metodebok.no/index.php?action=topic&item=6124abf3>.
41. Direktoratet for medisinske produkter. Dokumentasjon av enhetskostnader. Versjon 1.3 06.02.2024 [Available from: <https://www.dmp.no/globalassets/documents/offentlig-finansiering-og-pris/dokumentasjon-til-metodevurdering/dokumentasjon-av-enhetskostnader-v1.3.pdf>.
42. Norwegian Medical Products Agency. Submission guidelines For Single Technology Assessment of Medicinal Products (Updated: 10.05.2024) [Available from: <https://www.dmp.no/globalassets/documents/offentlig-finansiering-og-pris/dokumentasjon-til-metodevurdering/submission-guidelines-april2024.pdf>.
43. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes.* 2018;16(1):204.

Appendiks 1: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning

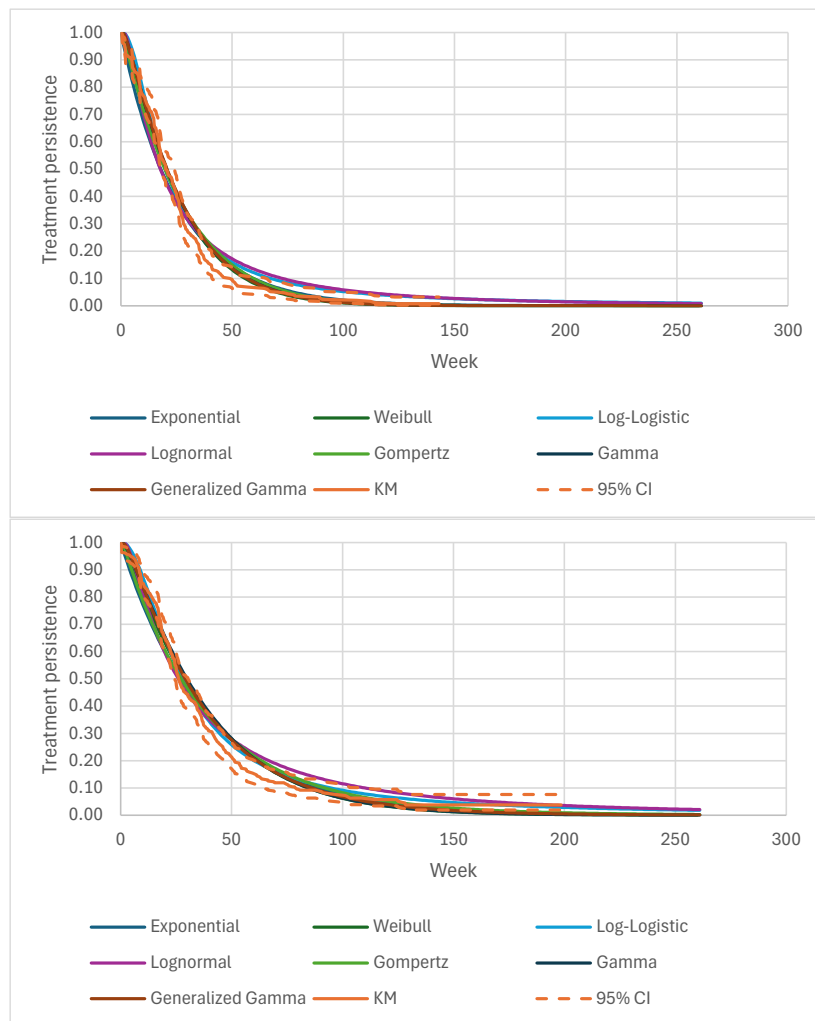
Generelt

Tabell 40. Dokumentasjon levert av Astellas for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer

Krav til metode/dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	Levert av Astellas
Teste antagelsen om proporsjonal hasard og accelerated failure time modell (for alle parametriserte endepunkter) ved: <i>Log-kumulativ hasardplott</i> <i>Schoenfeld residualplott</i> <i>Quantile-Quantile-plot</i>	Levert på forespørsel. Quantile-Quantile-plot er ikke levert
Beregne goodness-of-fit parameter (for alle parametriserte endepunkter) ved: <i>Akaike Information Criterion (AIC)</i> <i>Bayesian Information Criterion (BIC)</i>	Ja
Visuelt vurdere tilpasningen mellom Kaplan-Meierdata fra SPOTLIGHT og GLOW og de ulike parametriske kurvene	Ja
Vurdere uglattet og glattet plott av hasardraten fra SPOTLIGHT og GLOW (for alle parametriserte endepunkter)	Levert på forespørsel.
Vurdere klinisk og biologisk plausibilitet av de framskrevne kurvene for endepunktene ved hjelp av: <i>Eksterne data (f.eks. registerdata, resultater fra studier i tidligere faser, sammenlignbare metodevurderinger, etc.)</i>	Ja

Behandlingsvarighet

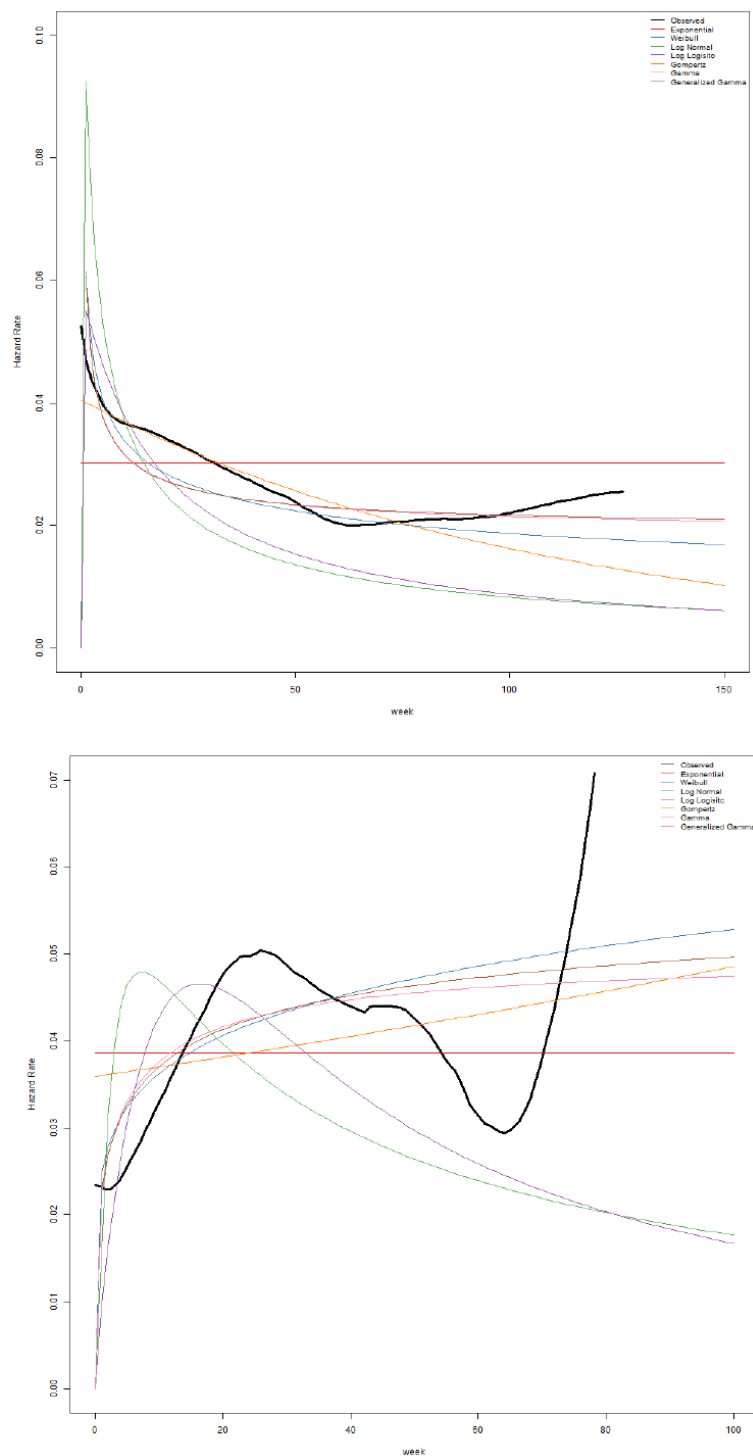
Figur 11: Parametriserte kurver for behandlingsvarighet av zolbetuksimab + kjemoterapi sammenstilt med observerte KM-kurver med 95 % konfidensintervall (CI) fra GLOW øverst og SPOTLIGHT nederst.



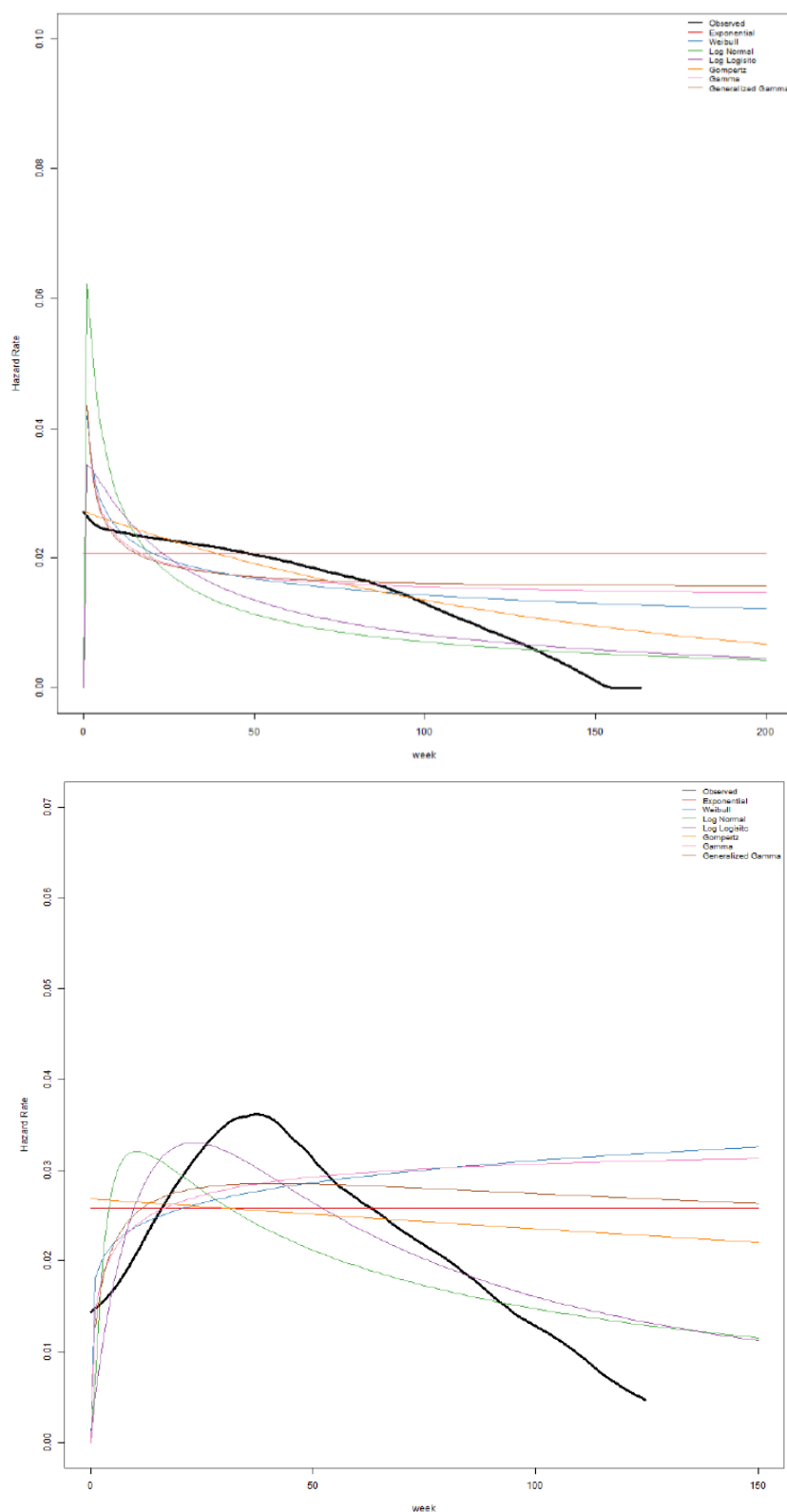
Figur 12: Parametriserte kurver for behandlingsvarighet av kjemoterapi sammenstilt med observerte KM-kurver med 95 % konfidensintervall (CI) fra GLOW øverst og SPOTLIGHT nederst.

Tabell 41: Verdier for statistisk tilpasning med AIC og BIC for behandlingsvarighet fra GLOW og SPOTLIGHT. Fete verdier indikerer funksjoner brukt i Astellas sin grunnanalyse.

	GLOW		SPOTLIGHT	
Function	AIC	BIC	AIC	BIC
Zolbetuximab plus chemotherapy				
Exponential	2197.7	2201.3	2469.8	2473.4
Weibull	2161.8	2168.9	2442.7	2450.0
Log-Logistic	2202.2	2209.3	2477.6	2484.9
Lognormal	2226.1	2233.1	2513.6	2520.9
Gompertz	2179.9	2187.0	2455.5	2462.8
Gamma	2158.8	2165.8	2439.3	2446.6
Generalized Gamma	2160.8	2171.4	2441.1	2452.0
Placebo plus chemotherapy				
Exponential	2103.8	2107.3	2443.5	2447.2
Weibull	2096.8	2103.9	2440.4	2447.7
Log-Logistic	2155.2	2162.2	2479.6	2486.8
Lognormal	2118.0	2125.0	2428.7	2436.0
Gompertz	2104.4	2111.5	2445.1	2452.3
Gamma	2096.6	2103.6	2437.5	2444.8
Generalized Gamma	2098.5	2109.0	2437.6	2448.5



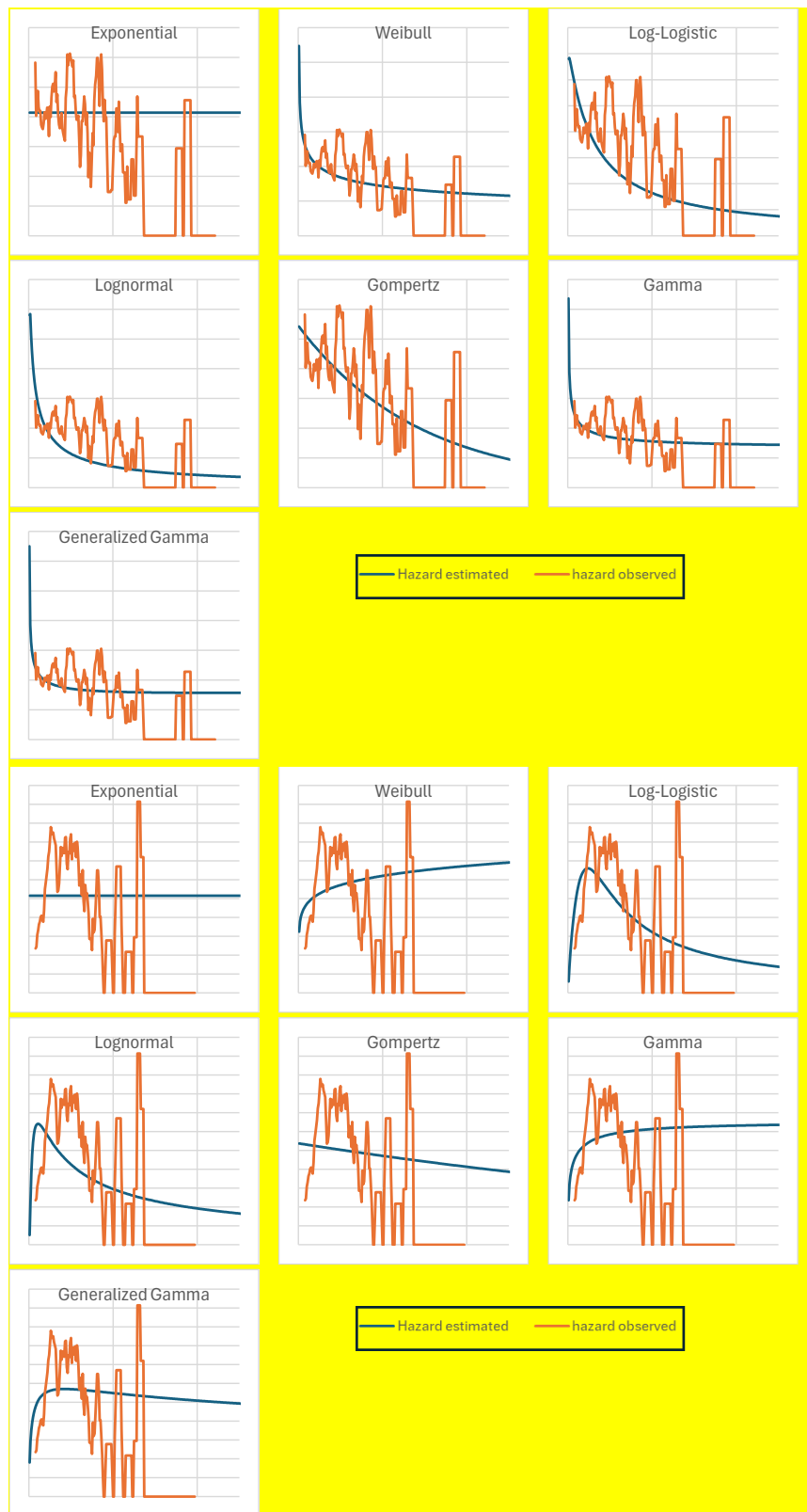
Figur 13: Observert glattet hasard sammenstilt med og predikert hasard for de ulike parametriske funksjonene for TTD fra GLOW. Øverst: Zolbetuksimab kombinert med kjemoterapi. Nederst: Placebo kombinert med kjemoterapi.



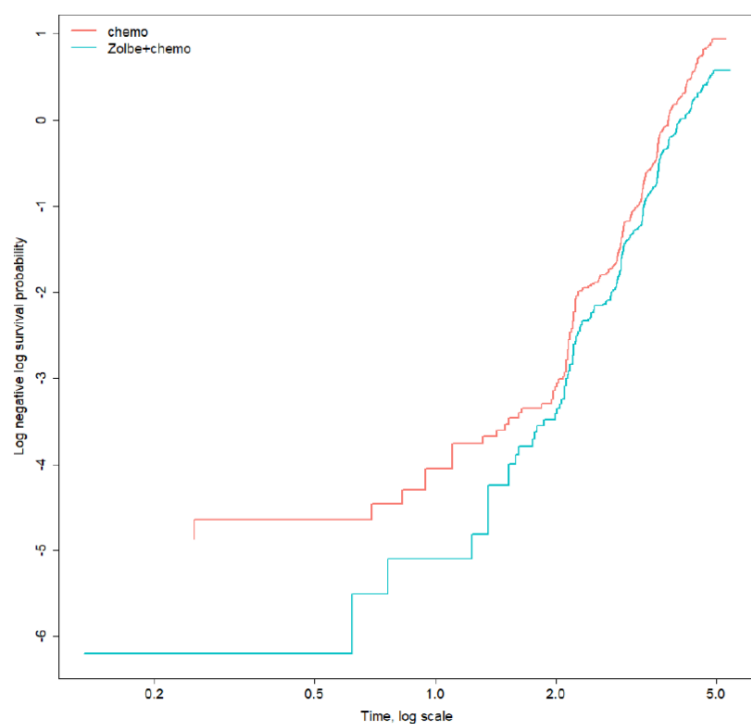
Figur 14: Observert glattet hasard sammenstilt med og predikert hasard for de ulike parametriske funksjonene for TTD fra SPOTLIGHT. Øverst: Zolbetuksimab kombinert med kjemoterapi. Nederst: Placebo kombinert med kjemoterapi.



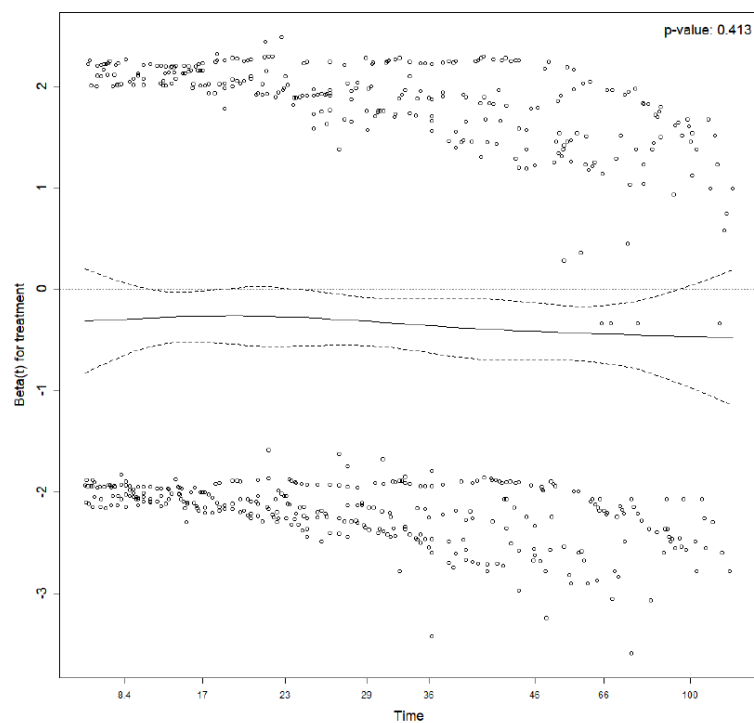
Figur 15: Sammenligning av observerte hasard rater og predikert hasard for behandlingsvarighet fra GLOW studien. Øverst: Zolbetuximab kombinert med kjemoterapi (CAPOX). Nederst: Placebo kombinert med kjemoterapi (CAPOX)



Figur 16: Sammenligning av observerte hasard rater og predikert hasard for behandlingsvarighet fra SPOTLIGHT studien. Øverst: Zolbetuksimab kombinert med kjemoterapi (FOLFOX). Nederst: Placebo kombinert med kjemoterapi (FOLFOX)

Progresjonsfri overlevelse (PFS)

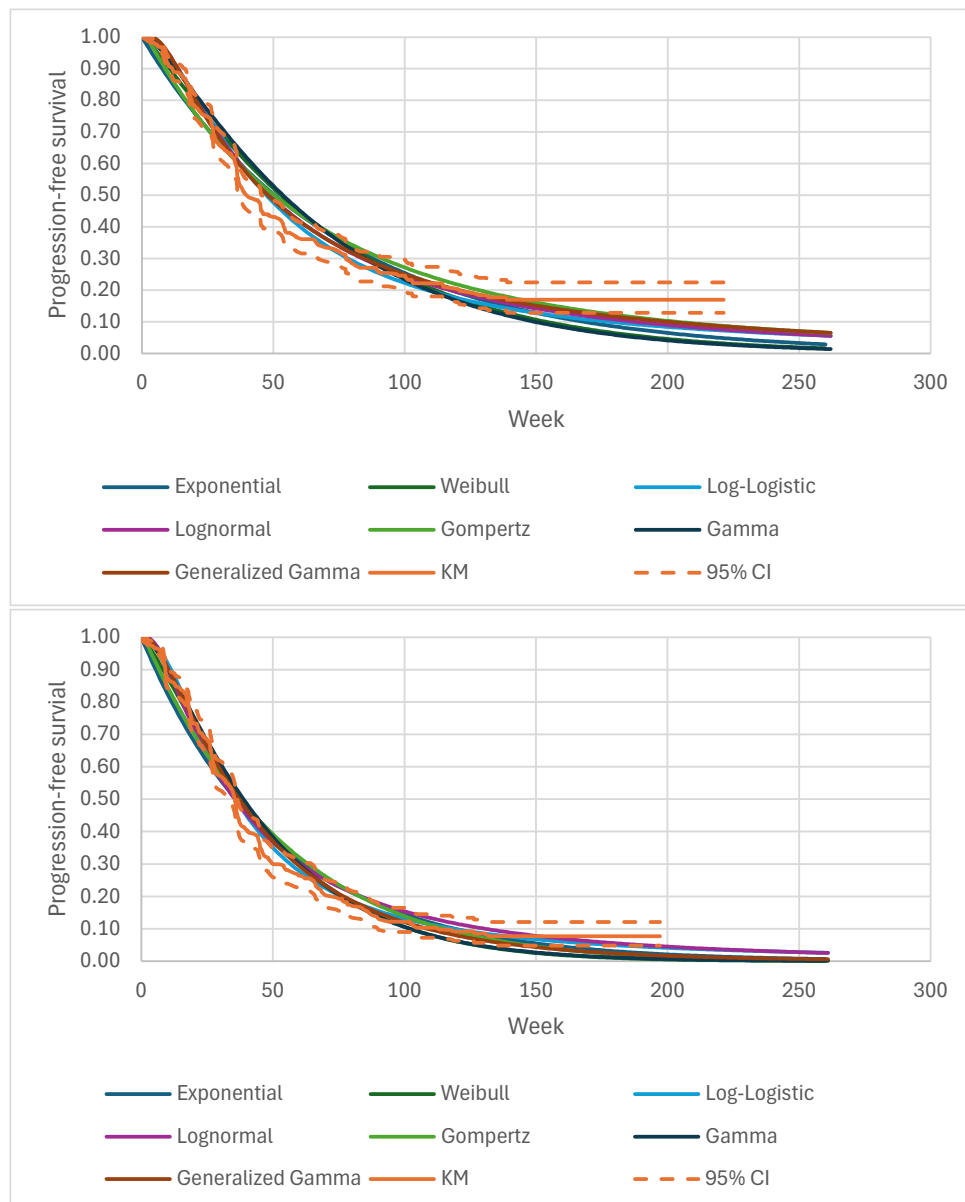
Figur 17: Log-kumulativ hasardplott for PFS av zolbetuksimab + CAPOX/FOLFOX versus placebo + CAPOX/FOLFOX



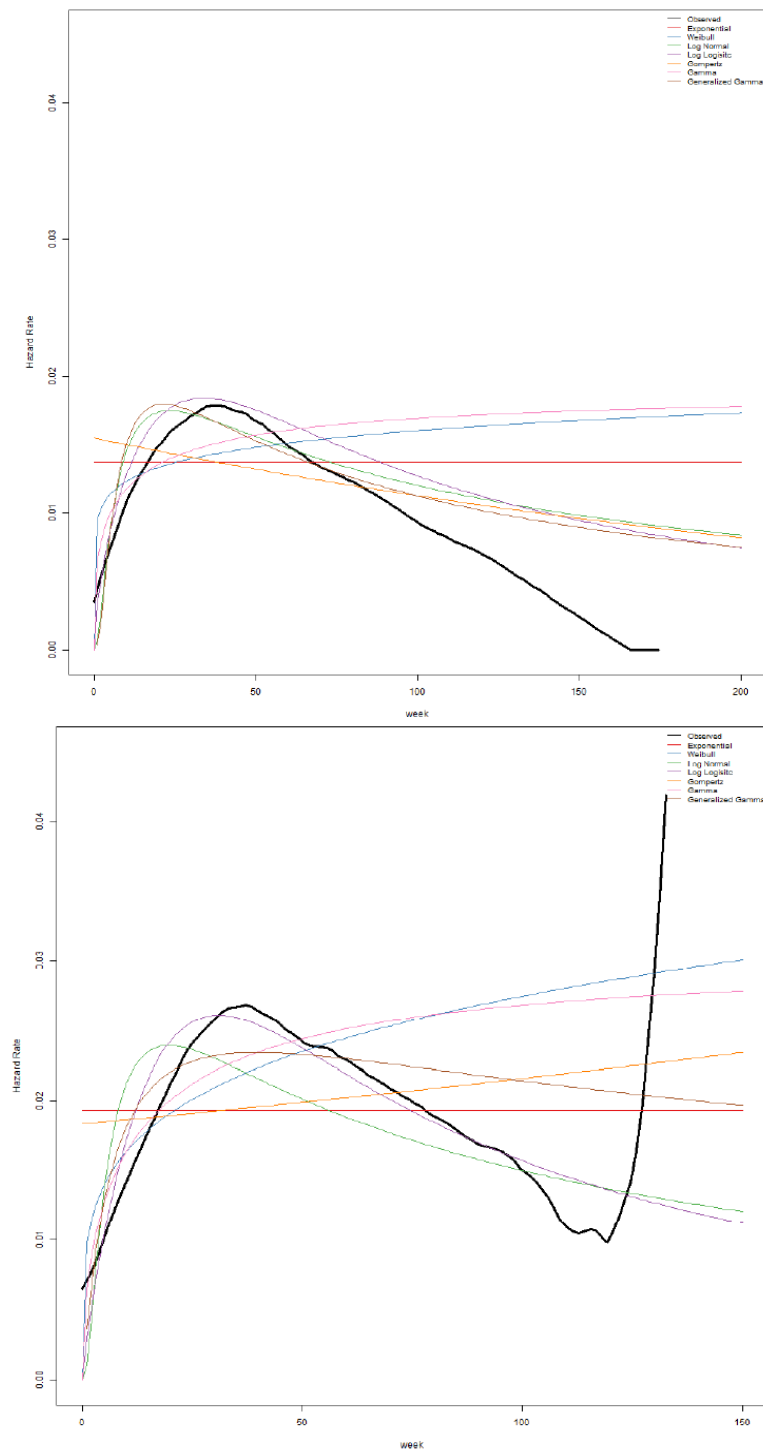
Figur 18: Schoenfeld residualplott for PFS av zolbetuksimab + CAPOX/FOLFOX versus placebo + CAPOX/FOLFOX

Tabell 42: Verdier for statistisk tilpasning med AIC og BIC for PFS fra den sammenslåtte analysen med GLOW og SPOTLIGHT. Fete verdier indikerer funksjoner brukt i Astellas sin grunnanalyse.

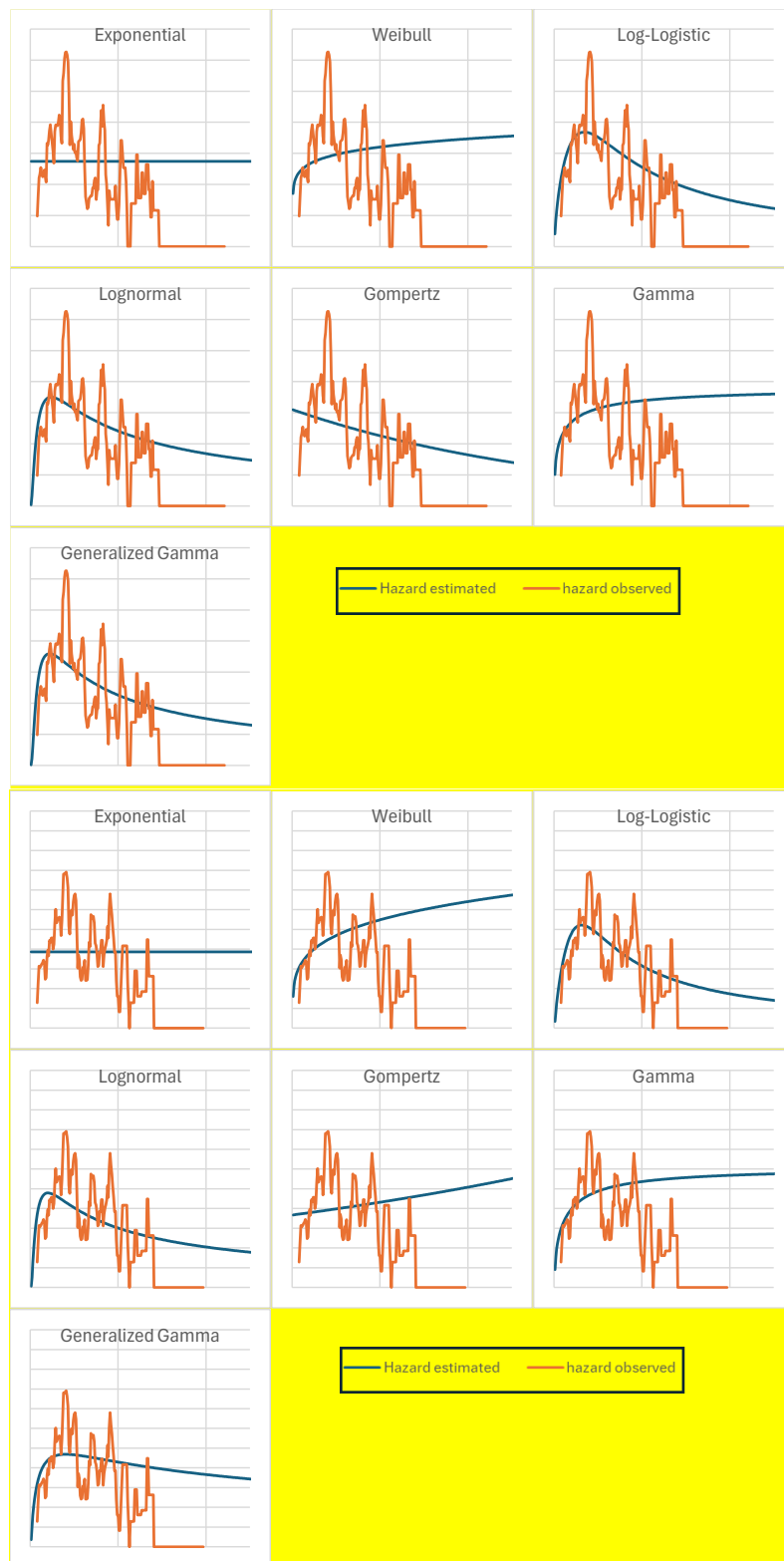
	zolbetuximab + chemotherapy		chemotherapy alone	
Function	AIC	BIC	AIC	BIC
Zolbetuximab plus chemotherapy				
Exponential	3302.4	3306.7	3651.9	3656.2
Weibull	3298.6	3307.2	3630.5	3639.0
Log-Logistic	3247.8	3256.4	3598.6	3607.2
Lognormal	3249.6	3258.1	3631.5	3640.1
Gompertz	3300.2	3308.8	3653.0	3661.6
Gamma	3290.6	3299.2	3620.7	3629.3
Generalized Gamma	3250.7	3263.6	3613.7	3626.6



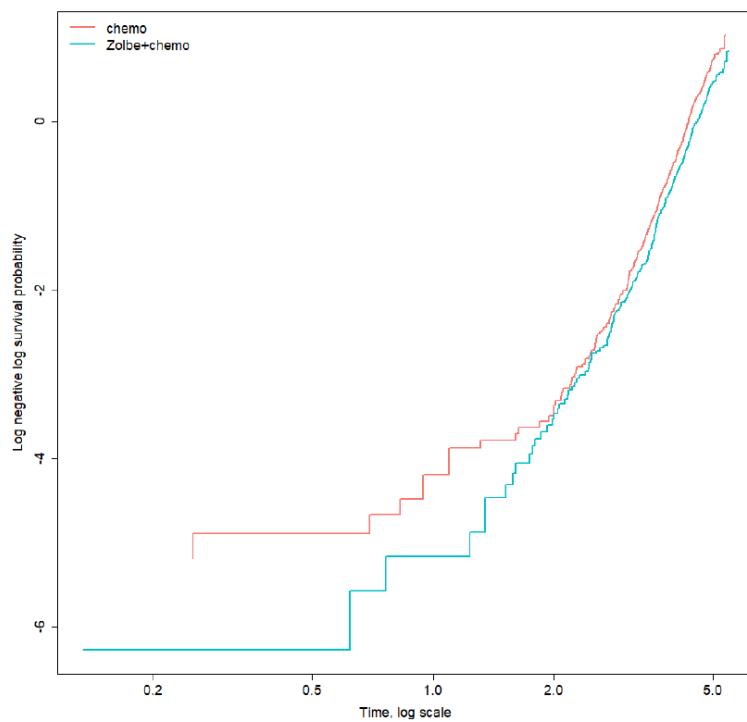
Figur 19: Parametriserte kurver for PFS sammenstilt med observerte KM-kurver med 95 % konfidensintervall (CI) fra det samlede datasettet fra SPOTLIGHT og GLOW. Øverst: zolbetuksimab + kjemoterapi. Nederst: Kjemoterapi alene.



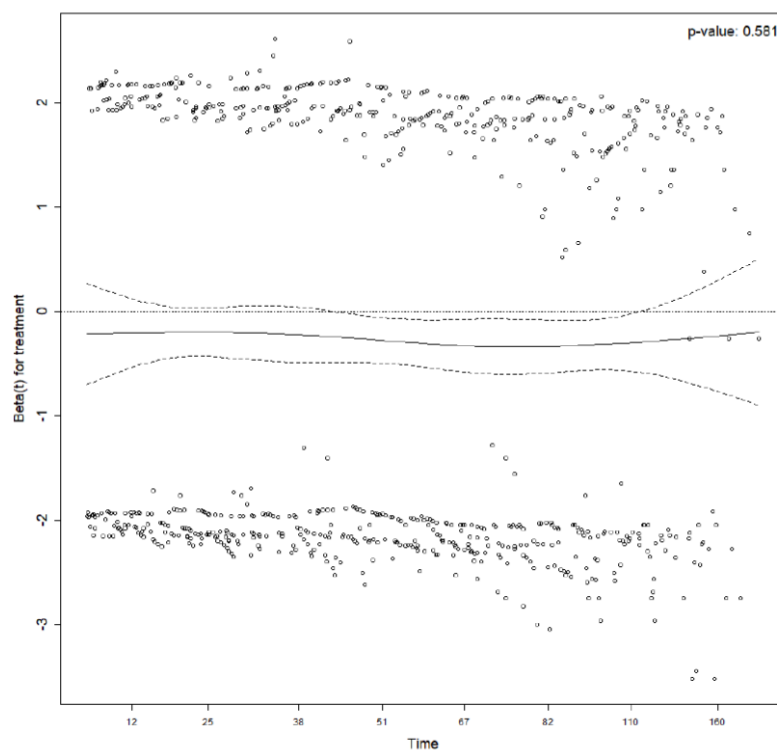
Figur 20: Observert glattet hasard sammenstilt med og predikert hasard for de ulike parametriske funksjonene for PFS fra den sammenslåtte analysen av SPOTLIGHT og GLOW. Øverst: Zolbetuksimab kombinert med kjemoterapi. Nederst: Placebo kombinert med kjemoterapi



Figur 21: Sammenligning av observert hasard rate og predikert hasard for de ulike parametriske funksjonene for PFS fra den sammenslåtte analysen av SPOTLIGHT og GLOW. Øverst: Zolbetuksimab kombinert med kjemoterapi. Nederst: Placebo kombinert med kjemoterapi.

Totaloverlevelse (OS)

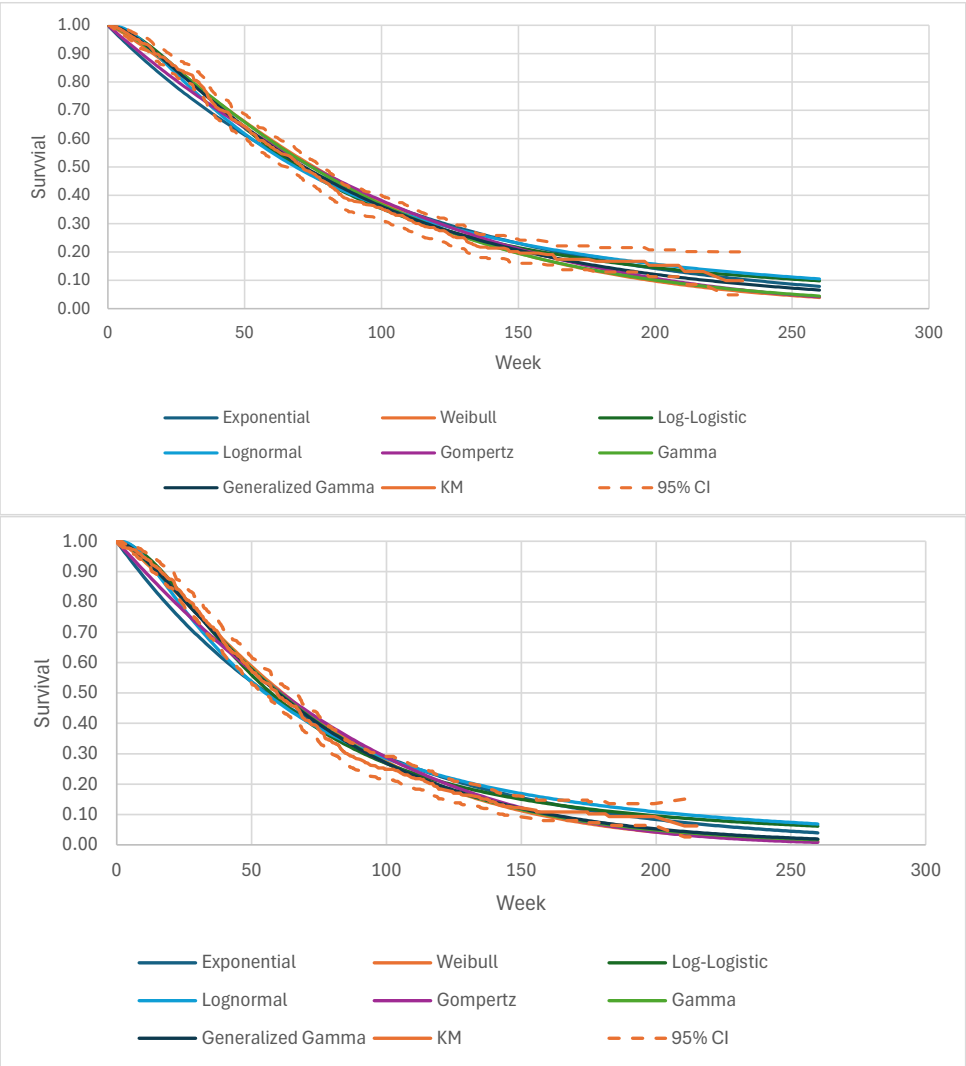
Figur 22: Log-kumulativ hasardplott for OS av zolbetuksimab + CAPOX/FOLFOX versus placebo + CAPOX/FOLFOX



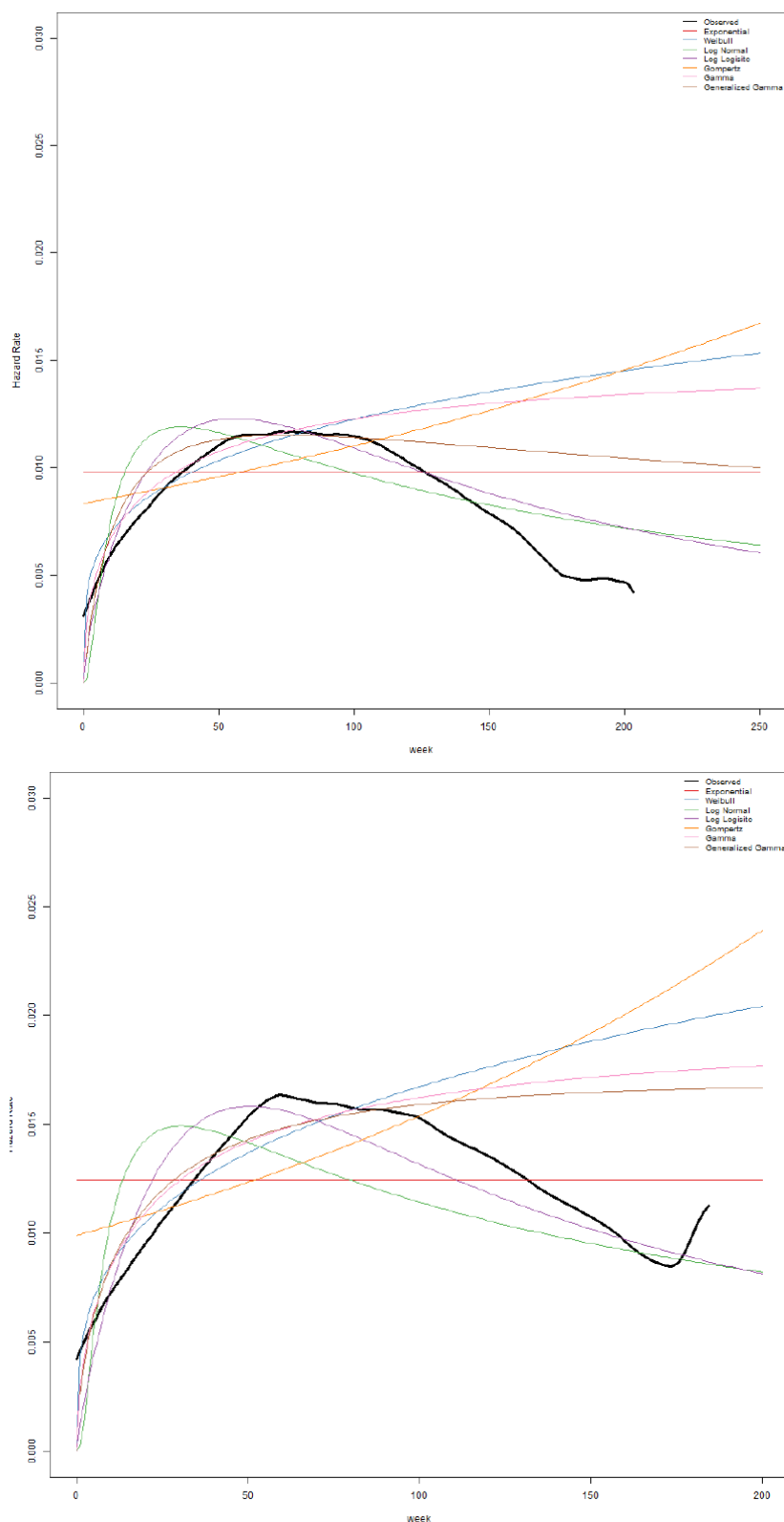
Figur 23: Schoenfeld residualplott for OS av zolbetuksimab + CAPOX/FOLFOX versus placebo + CAPOX/FOLFOX

Tabell 43: Verdier for statistisk tilpasning med AIC og BIC for OS fra den sammenslåtte analysen med GLOW og SPOTLIGHT. Fete verdier indikerer funksjoner brukt i Astellas sin grunnanalyse.

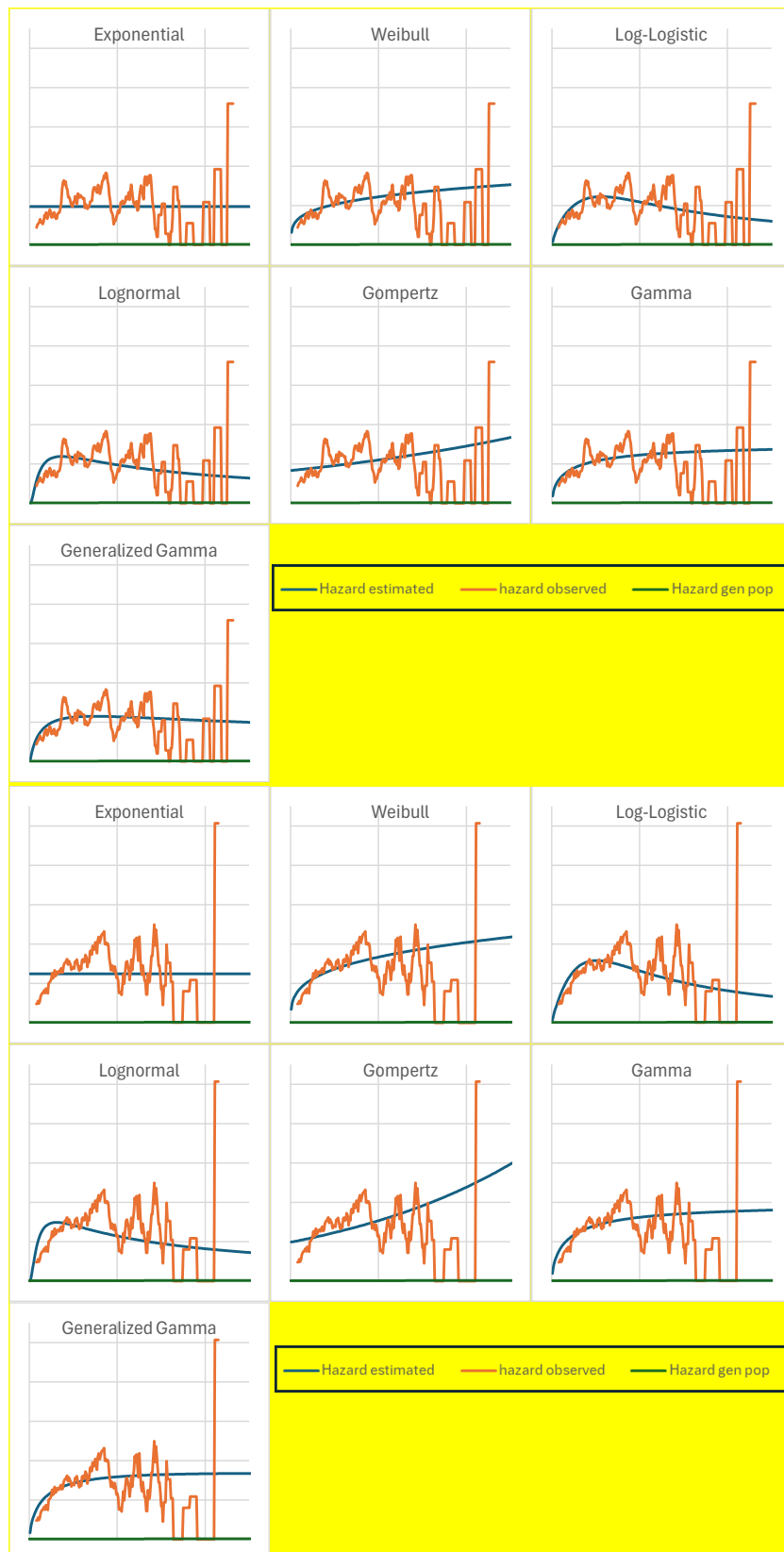
	zolbetuximab + chemotherapy		chemotherapy alone	
Function	AIC	BIC	AIC	BIC
Zolbetuximab plus chemotherapy				
Exponential	4245.2	4249.5	4571.1	4575.4
Weibull	4222.9	4231.5	4536.0	4544.6
Log-Logistic	4210.5	4219.1	4534.8	4543.4
Lognormal	4225.0	4233.6	4578.9	4587.4
Gompertz	4241.2	4249.8	4558.7	4567.3
Gamma	4217.5	4226.1	4532.4	4540.9
Generalized Gamma	4214.7	4227.6	4534.1	4546.9



Figur 24: Parametriserte kurver for OS sammenstilt med observerte KM-kurver med 95 % konfidensintervall (CI) fra det samlede datasettet fra SPOTLIGHT og GLOW. Øverst: zolbetuksimab + kjemoterapi. Nederst: Kjemoterapi alene.



Figur 25: Observert glattet hasard sammenstilt med og predikert hasard for de ulike parametriske funksjonene for OS fra den sammenslåtte analysen av SPOTLIGHT og GLOW. Øverst: Zolbetuksimab kombinert med kjemoterapi. Nederst: Placebo kombinert med kjemoterapi



Figur 26: Sammenligning av observert hasard rate og predikert hasard for de ulike parametriske funksjonene for OS fra den sammenslåtte analysen av SPOTLIGHT og GLOW. Øverst: Zolbetuksimab kombinert med kjemoterapi. Nederst: Placebo kombinert med kjemoterapi.

Appendiks 2: Dokumentasjon av livskvalitet

Tabell 44. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Astellas, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet

Krav til dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	Levert av Astellas?
Oversikt over hvor mange personer som svarte på studiens måleinstrument(er) (etterlevelsesheter ved hvert målepunkt for hver behandlingsarm), inkludert grunner for manglende etterlevelse og evt. forskjeller i personer som svarte vs. ikke svarte, skal være levert.	Delvis
Håndtering av manglende data, inkludert beskrivelse av ev. mønster, forutsetninger bak og metoder for imputering, skal være redegjort for	Delvis

Tabell 45. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Astellas, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell

Krav til dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	Levert av Astellas?
Valg av statistisk modell for livskvalitetsanalysene (f.eks. regresjonsmodell) skal være beskrevet, inkludert full modelligning med begrunnelser for valg av variabler og korrelasjonsstruktur	Delvis
Antagelser for den statistiske modellen for livskvalitetsanalysene (f.eks. homoskedastisitet, normalitet av residualler, uavhengighet ved ikke-hierarkiske modeller, lineære sammenhenger mellom prediktor og utfall) skal være beskrevet	Nei

Tabell 46: Etterlevelsesrater for EQ-5D-5L i SPOTLIGHT og 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)

Appendiks 3: Alvorlighetsberegninger

DMP benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut ifra dagens behandling med kjemoterapi. DMPs beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen $A = 65$ år. Kilder for alder er innspill fra medisinske fageksperter som anslår at alderen hos aktuell pasientpopulasjon er omtrent 65 år.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette $QALY_{SA} = 16,32$ QALYs. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2022) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre⁷. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. Vi har brukt norske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Stavem et al (2018)⁸. **Feil! Fant ikke referansekilden.** Tabellen under viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette $P_A = 1,46$ QALYs. Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5) $APT = QALY_{SA} - P_A = 16,32 - 1,46 = 14,86$ QALYs

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen

Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelevante) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå⁶ og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

DMP har oppdatert livskvalitetsvektene⁹ for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al¹⁰. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige¹¹, men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)¹².

⁷ SSB. Dødelighetstabeller, 2022 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

⁸ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

⁹ Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

¹⁰ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

¹¹ Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 2001;10(7):621-35.

Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. Scand J Public Health. 2012;40(2):115-25.

¹² Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.

De norske normtallene dekker aldersgruppen fra 19 til 97. Livskvalitetsvektene (verdier i parentes) for aldersgruppene 19-50 år har vi hentet direkte fra Stavem *et al* (43), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70¹³ (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt¹⁴ av rådata fra Stavem *et al*¹⁵. For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem *et al*, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i Tromsøundersøkelsen (T7, upublisert) og i helserelaterte livskvalitetsstudier fra Europa¹⁶. DMP antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

¹³ I Stavem *et al* er livskvalitetsvektene i aldersgruppa 51-60 lavere enn for gruppa 61-70. Tilsvarende svingninger er ikke sett i andre studier, og DMP har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.

¹⁴ I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

¹⁵ Stavem- personlig kommunikasjon

¹⁶ Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, König HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. *The European journal of health economics* : HEPAC : health economics in prevention and care. 2019;20(2):205-16.

König HH, Heider D, Lehnert T, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Matschinger H, et al. Health status of the advanced elderly in six European countries: results from a representative survey using EQ-5D and SF-12. *Health and quality of life outcomes*. 2010;8:143.

Mangen MJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, van Werkhoven CH, Bonten MJ, de Wit GA. Quality of life in community-dwelling Dutch elderly measured by EQ-5D-3L. *Health and quality of life outcomes*. 2017;15(1):3.

Tabell A 1: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV
0	70,98	0,926	36	38,85	0,870	72	11,68	0,808
1	70,19	0,926	37	38,01	0,870	73	11,05	0,808
2	69,29	0,926	38	37,16	0,870	74	10,44	0,808
3	68,37	0,926	39	36,32	0,870	75	9,83	0,808
4	67,45	0,926	40	35,48	0,870	76	9,24	0,808
5	66,54	0,926	41	34,65	0,846	77	8,66	0,808
6	65,62	0,926	42	33,84	0,846	78	8,09	0,808
7	64,70	0,926	43	33,03	0,846	79	7,53	0,808
8	63,78	0,926	44	32,22	0,846	80	6,99	0,808
9	62,86	0,926	45	31,40	0,846	81	6,48	0,730
10	61,94	0,926	46	30,60	0,846	82	6,05	0,730
11	61,01	0,926	47	29,79	0,846	83	5,62	0,730
12	60,09	0,926	48	28,98	0,846	84	5,21	0,730
13	59,17	0,926	49	28,18	0,846	85	4,83	0,730
14	58,25	0,926	50	27,37	0,846	86	4,45	0,730
15	57,33	0,926	51	26,59	0,811	87	4,11	0,730
16	56,41	0,926	52	25,82	0,811	88	3,78	0,730
17	55,50	0,926	53	25,07	0,811	89	3,47	0,730
18	54,59	0,926	54	24,32	0,811	90	3,19	0,730
19	53,70	0,906	55	23,57	0,811	91	2,93	0,730
20	52,81	0,906	56	22,82	0,811	92	2,68	0,730
21	51,92	0,906	57	22,08	0,811	93	2,47	0,730
22	51,04	0,906	58	21,34	0,811	94	2,29	0,730
23	50,15	0,906	59	20,60	0,811	95	2,10	0,730
24	49,27	0,906	60	19,88	0,811	96	1,94	0,730
25	48,38	0,906	61	19,15	0,811	97	1,83	0,730
26	47,50	0,906	62	18,43	0,811	98	1,71	0,730
27	46,61	0,906	63	17,72	0,811	99	1,55	0,730
28	45,72	0,906	64	17,02	0,811	100	1,41	0,730
29	44,83	0,906	65	16,32	0,811	101	1,30	0,730
30	43,95	0,906	66	15,64	0,811	102	1,29	0,730
31	43,08	0,870	67	14,96	0,811	103	1,19	0,730
32	42,24	0,870	68	14,29	0,811	104	1,09	0,730
33	41,39	0,870	69	13,62	0,811	105	0,87	0,730
34	40,54	0,870	70	12,97	0,811	106	0,37	0,730
35	39,70	0,870	71	12,31	0,808			

Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

De regionale helseforetakene har oppnevnt to medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av zolbetuksimab i behandlingsalgoritmen, pasientanslag, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon og forventede effekter av behandling på lang sikt. DMP har benyttet disse innspillene i sine vurderinger gjennom rapporten.

Det foreligger ingen ytterligere innspill fra de medisinske fagekspertene utover det som fremgår av rapporten.

Vedlegg 2: Kommentarer fra Astellas

Astellas takker for muligheten til at kommentere på DMPs metodevurdering af Vyloy til 1. linje behandling af HER2 negativ CLDN18.2 positiv adenokarsinom i mavesækken/GEJ.

Effekt og tolerabilitet i de klinisk forsøg vs. norsk klinisk praksis

DMP nævner en usikkerhed over studiets overførbare til norsk klinisk praksis igennem hele rapporten. Resultatet i den ikke-asiatiske subgruppe var også en bekymring, som blev rejst af EMA under deres vurdering af Vyloy. EMA beskriver i sin rapport at den vigtigste faktor imellem de asiatiske og ikke-asiatiske subgrupper, var en forskel i eksponeringen af zolbetuximab. Den lavere eksponering hos kaukasiere sammenlignet med asiatiske deltagere blev antaget at skyldes en højere behandlingsafbrydelsesrate og dosisinterruptioner i zolbetuximab-armen på grund af bivirkninger, primært kvalme og opkastning. Ved en sammenligning af asiatiske og kaukasiske patienter med og uden behandlingsrelaterede bivirkninger, der førte til dosisinterruption/behandlingsafbrydelse, blev det observeret, at de samme effekter blev set på tværs af racer - dvs. kaukasiere uden dosisinterruption/behandlingsafbrydelse havde en lignende PFS/OS-effekt som asiater uden dosisinterruption/afbrydelse. Baseret på diskussionen af dette konkluderede EMA (1):

"Although it is not possible to fully resolve the uncertainties about the tolerability and treatment effect in clinical practice, it appears reasonable to assume that an improved toxicity management will result in a benefit also in the Caucasian population." Vyloy Public Assessment Report (p 173) "

For adressere dette, blev der indskrevet anbefalinger for både infusionshastighed og for håndtering af kvalme og opkastning i produktinformationen (2). Kliniske eksperter med erfaring fra de kliniske studier har desuden medvirket til at udarbejde en vejledning for forbyggelse og håndtering af kvalme og opkast i forbindelse med behandlingen med Vyloy (3). Desuden har de første erfaringer fra Japan (RWE) også vist, at kvalme og opkast reduceres i klinisk praksis, når anbefalingerne for forbyggelse og håndtering af disse bivirkninger følges (4).

DMP beskriver EMAs analyse og tiltag i vurderingsrapporten for Vyloy og Astellas finder det bemærkelsesværdigt at DMP trods dette konkluderer at *"relativ effekt på PFS og OS fra totalpopulasjonen i SPOTLIGHT og GLOW ikke er overførbare til norsk klinisk praksis"*.

Indirekte sammenligning af Vyloy vs. PDL-(1)-hæmmere.

Astellas har indsendt en indirekte sammenligning mellem Vyloy og PDL-(1)-hæmmere. DMP beskriver ikke den indirekte sammenligning eller resultaterne heraf i rapporten, men konkluderer at *"DMP kan derfor ikke utelukke at effekten av zolbetuksimab er dårligere enn PD-(L)1-hemmere, gitt som tillegg til kjemoterapi i CLDN18.2 og PD-L1 positiv populasjon (CPS ≥ 5), og likeverdighet kan dermed ikke etableres"* uten referencer til at understøtte sådan en påstand og Astellas mener at en mere balanceret konklusjon ville være *"DMP kan derfor ikke utelukke at effekten av zolbetuksimab er bedre eller dårligere enn PD-(L)1-hemmereimmunterapi..."*.

Alvorlighetsgrad og alder

DMP har ændret den alder, der anvendes i den sundhedsøkonomiske model fra 58,5 til 65 år. Selvom denne ændring har en begrænset effekt på den inkrementelle omkostningseffektivitetsratio (ICER/IKER), så har den omvendt stor betydning for beregningen af det absolutte prognosetab (APT) for populationen. I vurderingen af Vyloy er APT beregnet til at være 14,9, mens APT var beregnet til 17 i en anden nylig vurdering i den samme patientpopulation (gennemsnitsalderen her var sat til 63 år). Denne inkonsistente ændring indikerer, at DMP mener, at sværhedsgraden af gastroøsofageal junction (G/GEJ) kræft er faldet.

Omkostningseffektiviteten af Vyloy

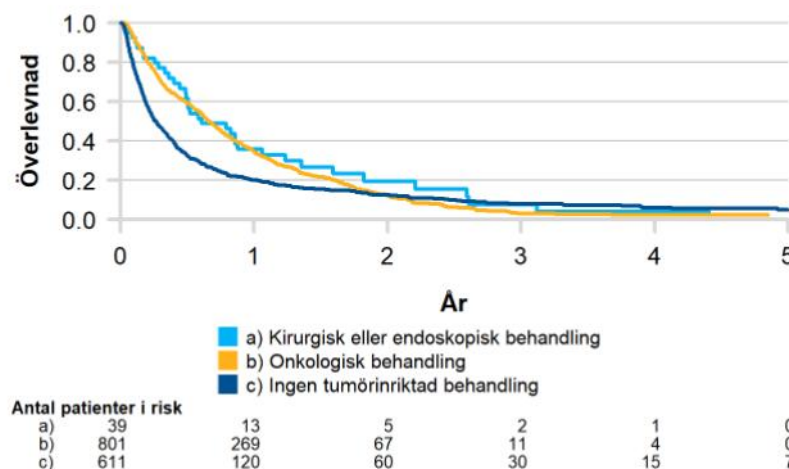
Den sundhedsøkonomiske model, som blev indsendt til DMP havde inkorporeret de kritikpunkter, som NICE havde rejst til en tidligere version af modellen under sin vurdering af Vyloy. DMP har foretaget flere ændringer i den indsendte sundhedsøkonomiske analyse. Selvom antagelserne kan være klinisk og metodologisk plausible, resulterer disse ændringer i en betydeligt højere ICER sammenlignet med den oprindelige model, hvilket vi anser for et meget konservativt estimat.

Særligt udslagsgivende er ændringen af den parametriske funktion for fremskrivningen af OS i komparatorarmen (ændres fra gamma til log-log). Her fremhæver DMP studie-data fra Checkmate 649 (CM- 649), som ekstern validering på trods af der i afsnit 2.3 argumenteres for at studierne for PD-(L)1-hæmmerne og Vyloy ikke bør sammenlignes. Astellas ønsker at belyse en anden relevant kilde for validering af overlevelsen i komparator-armen: det svenske "Nationella registret för esofagus- och ventrikelcancer"(NREV). Registeret har god dækningsgrad og populationen må antages at være sammenlignelig med norsk klinisk praksis. NREV rapporterer blandt andet overlevelsen for patienter med kræft i mavesækken i palliativ setting, som blev diagnosticeret mellem 2019-2023 og modtog onkologisk behandling (gruppe b). Denne kohorte vil formentlig inkludere patienter med dårligere performance status end i et klinisk studie, men populationen er dog dem, hvor det er muligt at modtage kemoterapi og der er ikke selekteret på baggrund af nogen bestemt biomarkørstatus. Her ses, at OS er lavere end for dem, der modtog kemoterapi i CM-649 omkring år 4-5 (0-1%) (5).

Magsäckscancer

Fall som planerades för palliativ eller ingen tumörinriktad behandling

$p < 0.001$



Figur 5: Alla patienter med magsäckscancer som planerades för bromsande och lindrande behandling eller ingen tumörinriktad behandling, överlevnad från diagnosdatum uppdelat i planerad behandling, 2019-2023.

Kilde: <https://statistik.incanet.se/Esofagus-Ventrikel/> (02 maj 2025)

Astellas mener således fortsat at gamma-funktionen er den mest plausible at anvende til fremskrivningen af OS i komparator-armen baseret på både statistiske test og eksterne data.

Kilder

- EMA. Vyloy Public Assessment Report (published 23rd September, 2024) (URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyloy-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- SmPC VYLOY (URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyloy-epar-product-information_en.pdf)
- Klempner SJ, Pazo-Cid RA, Lonardi S, Swanson L, Arango MJ, Enzinger P, et al. Consensus guidance for prevention and management of nausea and vomiting in patients treated with

zolbetuximab + chemotherapy: a RAND/UCLA modified Delphi panel study. ESMO Gastrointestinal Oncology. 2025;7:100131.

4. Shimozaki K, Ooki A, Yamahata Y, Aoyama T, Yoshino K, Tamba M, et al. Managing zolbetuximab-induced nausea and vomiting: a proposal for a pragmatic approach in clinical practice. ESMO Gastrointestinal Oncology. 2025;7.

5. Nationella registret för esofagus- och ventrikelcancer (NREV) (URL: <https://statistik.incanet.se/Esofagus-Ventrikel/>)