

# Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2017\_096 Kabozantinib  
(Cabometyx) til  
førstelinjebehandling av  
avansert nyrecellekarsinom

Vurdering av innsendt  
dokumentasjon

06-05-2019

Statens legemiddelverk

## FORORD

---

Implementering av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. I tillegg vurderes alvorlighetsgrad. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av relativ effekt, kostnader, kostnadseffektivitet, alvorlighetsgrad og budsjettkonsekvenser.

Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)).

## OPPSUMMERING

### Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Cabometyx (kabozantinib). Legemiddelverket har vurdert kostnadseffektivitet ved bruk av Cabometyx i henhold til bestilling ID2017\_096 Kabozantinib (Cabometyx) til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom og godkjent preparatomtale (1).

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB.

### Bakgrunn

Cabometyx er et legemiddel til behandling av nyrecellekarsinom (RCC). Den generelle kliniske effekten ved behandling av nyrecellekarsinom er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Cabometyx er tidligere vurdert og godkjent for behandling av pasienter med avansert nyrecellekarsinom som tidligere har fått VEGF-rettet behandling (andrelinjebehandling). Denne metodevurderingen omhandler behandling med Cabometyx til tidligere ubehandlede pasienter med nyrecellekarsinom (førstelinje). Om lag 200 pasienter er aktuelle for behandling med Cabometyx i førstelinje hvert år i Norge.

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Studien CABOSUN viste en klinisk relevant økt progresjonsfri overlevelse for Cabometyx sammenlignet med Sutent (sunitinib), mens effekten på totaloverlevelse var usikker. Sutent er vurdert som relevant komparator i norsk klinisk praksis. Sutent og Votrient (pazopanib) antas som likeverdige behandlingsoalternativer hos RCC pasienter (begge er tyrosinkinasehemmere).

### Alvorlighet og helsetap

Avansert nyrecellekarsinom er en alvorlig sykdom. Legemiddelverket har beregnet at denne populasjonen behandlet med Sutent har et absolutt prognosetap (APT) på 14,3 QALY.

### Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert nytten og kostnadene ved behandling med Cabometyx for avansert nyrecellekarsinom. I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, med dagens legemiddelpriser, er merkostnad for Cabometyx sammenlignet med Sutent oppgitt i NOK eks mva for henholdsvis maks AUP og LIS-AUP:

	Cabometyx		Sutent		Differanse	
	Maks AUP	LIS AUP	Maks AUP	LIS AUP	Maks AUP	LIS AUP
Totale kostnader	1 067 255	█	616 776	█	450 479	█
Totale QALYs	1,756	1,437	0,319			
Totale leveår	2,534	2,114	0,420			
Merkostnad per vunnet leveår					1 072 032	█
Merkostnad per vunnet QALY					1 410 541	█

- A. Uten prisrabatt (maks AUP eks mva)
- Om lag 1 million NOK per vunnet leveår.
  - Om lag 1,4 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
- B. Med prisrabatt (LIS-AUP eks mva)
- Om lag [redacted] tusen NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
  - Om lag [redacted] NOK per vunnet leveår.

### **Budsjettkonsekvenser**

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk Cabometyx ved behandling av avansert nyrekreft (1.linje) vil være om lag 52 millioner NOK per år i år fem med maks. AUP og [redacted] millioner NOK med LIS pris. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

## 3-SIDERS SAMMENDRAG

---

### Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Cabometyx (kabozantinib). Legemiddelverket har vurdert kostnadseffektivitet ved bruk av Cabometyx i henhold til bestilling ID2017\_096 Kabozantinib (Cabometyx) til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom og godkjent preparatomtale (1).

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av IPSEN AB (Institut Produits Synthèse AB).

### Pasientgrunnlag i Norge

Aktuelle pasienter for denne metodevurderingen vil tilhøre gruppen med avansert eller metastatisk sykdom som ikke tidligere har mottatt behandling, og som er klassifisert med intermediaær eller dårlig prognose basert på IMCG-risikovurdering. Det antas at 200 norske pasienter årlig kan være aktuelle for behandling med Cabometyx i førstelinje.

### Alvorlighet og prognosetap

Avansert nyrecellekarsinom er en alvorlig sykdom. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at pasienter med avansert nyrecellekarsinom som per i dag behandles med Sutent (sunitinib) har et absolutt prognosetap (APT) på 14,3 QALY.

### Behandling i norsk klinisk praksis

For behandlingsnaive pasienter med avansert nyrekreft består standard systemisk medikamentell behandling i norsk klinisk praksis i dag av tyrosinkinasehemmere: sunitinib eller pazopanib. Sunitinib var mest brukt av norske sykehus i 2018 grunnet LIS anbefalinger. Det antas at sunitinib og pazopanib har tilsvarende effekt i førstelinje, men noe ulik bivirkningsprofil. Nylig har også immunterapi med kombinasjonen ipilimumab og nivolumab fått indikasjon til bruk i førstelinje nyrekreft. Immunterapi kan være relevant for enkelte pasienter, men denne behandlingen er foreløpig ikke vurdert i «Nye metoder».

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Studien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (MT) av kabozantinib til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom i EU og Norge er en randomisert, åpen fase II multisenter studie (CABOSUN). CABOSUN undersøkte effekten av kabozantinib på progresjonsfri overlevelse (PFS) i førstelinjebehandling av RCC pasienter med moderat til dårlig prognose i henhold til IMDC kriteriene. PFS var primært endepunkt, mens totaloverlevelse (OS) og objektiv responsrate (OR) var sekundære endepunkter sammen med sikkerhet. Resultater ble vurdert blindet og retrospektivt av en uavhengig komité (intent-to-treat population). Siden CABOSUN ikke var designet for regulatoriske formål i utgangspunktet, ble det gjort flere analyser på ulike tidspunkt. I modellen brukes PFS data fra juli 2016 og OS data fra januar 2017. IPSEN har også levert inn resultater fra en nettverksmetaanalyse (NMA) grunnet mangel på studier med direkte sammenligning av kabozantinib mot annen målrettet terapi godkjent for førstelinje. Publiserte resultater fra sammenligninger mellom pazopanib og sunitinib (non-inferiority) støtter at sunitinib kan benyttes som komparator i den helseøkonomiske modellen ettersom legemidlene er ansett som likeverdige mht. effekt på PFS i relevant pasientgruppe. Legemiddelverket har derfor valgt å bruke

resultater fra CABOSUN studien i analysen siden disse viser data fra en direkte sammenlikning i relevant populasjon med sunitinib som komparator.

### Sikkerhet

De vanligste bivirkningene i kabozantinib-armen var hypertensjon, diaré, hypofosfatemi, PPES, tretthet, redusert appetitt og stomatitt. De vanligste behandlingsrelaterte bivirkningene til sunitinib var hypertensjon, tretthet, redusert antall blodplater og diaré. Bivirkninger modelleres med utgangspunkt i den forekomsten som ble observert i CABOSUN studien for både kabozantinib-armen og sunitinib-armen. Det legges inn kostnader for de mest vanlige, forekomst over 5 %, grad 3 og 4 behandlingstrengende bivirkninger i modellen. Legemiddelverket har endret i sin analyse kostnaden for lungeemboli opp til full DRG takst.

### Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i hovedanalysen til IPSEN, bortsett fra følgende:

- Legemiddelverket endrer parametriseringen og framskrivningen av OS fra eksponentiell til Weibullfunksjon
- Legemiddelverket velger å benytte andre nytteverdier enn i IPSENs hovedanalyse
- Legemiddelverket aldersjusterer nyttevektene i samsvar med retningslinjene
- Legemiddelverket endrer fordelingen av markedsandeler for etterfølgende behandling
- Legemiddelverket endrer også kostnader for bivirkningen lungeemboli
- Legemiddelverket presenterer også et scenario med rabatterte priser (LIS-priser) for alle legemidler dette er relevant for.
- Legemiddelkostnader er oppdatert til 2019 priser (maks. AUP)

Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig (heretter hovedanalysen) både med legemiddelprisen oppgitt i maks AUP og LIS-priser er følgende:

Tabell 1: Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse. Priser oppgitt i NOK eks. mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Kabozantinib		Sunitinib		Differanse	
	Maks AUP	LIS AUP	Maks AUP	LIS AUP	Maks AUP	LIS AUP
Totale kostnader	1 067 255	████████	616 776	████████	450 479	████████
Totale QALYs	1,756		1,437		0,319	
Totale leveår	2,534		2,114		0,420	
Merkostnad per vunnet leveår					1 072 032	████████
Merkostnad per vunnet QALY					1 410 541	████████

Merkostnad for kabozantinib sammenliknet med sunitinib ved å bruke legemiddelets maksimal AUP eks. MVA er om lag 1,4 mill NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og om lag 1 mill NOK per vunnet leveår.

IPSEN AB har tilbudt en prisrabatt/LIS-pris for kabozantinib som inngår i LIS anbud. Flere av de andre legemidlene som benyttes til etterfølgende behandling har også rabatterte LIS- priser. Merkostnad for kabozantinib sammenliknet med sunitinib ved bruk av rabatterte pris er:



IPSENs hovedanalyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i denne analysen er gjengitt i tabellen under (maks AUP).

Tabell 2: Resultater fra IPSENs analyse. Priser oppgitt i NOK eks.mva.

	<b>Kabozantinib</b>	<b>Sunitinib</b>	<b>Differanse</b>
Totale kostnader	1 063 100	631 144	431 956
Totale QALYs	1,633	1,117	0,516
Totale leveår	2,916	2,273	0,643
Merkostnad per vunnet QALY			837 147
Merkostnad per vunnet leveår			672 239

Enveis sensitivitetsanalyser indikerer at følgende parametere betyr mest for modellresultatene:

- Parametriseringen av OS
- Valg av livskvalitetsvekter
- Legemiddelkostnaden for både første- og andrelinjebehandling (legemiddelpris).
- Andelen pasienter som behandles med kabozantinib og nivolumab i andre og tredje linje.

### **Budsjettkonsekvenser**

#### Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Cabometyx (kabozantinib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 52 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret med maks AUP legemiddelpriser. Med basis i legemiddelpriser fra LIS AUP inkl mva vil dette reduseres til omlag ■■■ millioner NOK. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Beregninger er beheftet med usikkerhet. Følgende faktorer bidrar til usikkerheten i modellen: fremskrivning av OS data, valg av livskvalitetsvekter basert på litteratur, antagelser som gjøres om andelen av pasienter som vil bli behandlet med nivolumab og kabozantinib i andre- og tredjelinje. Budsjettkonsekvenser vil påvirkes av fremtidige behandlinger som vil tilbys disse pasientene.

## INNHALDFORTEGNELSE

---

FORORD.....	2
OPPSUMMERING .....	3
3-SIDERS SAMMENDRAG .....	5
INNHALDFORTEGNELSE .....	8
LOGG .....	10
ORDLISTE .....	11
<b>1 BAKGRUNN.....</b>	<b>12</b>
1.1 PROBLEMSTILLING .....	12
1.2 NYRECELLEKARSINOM .....	12
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	12
1.4 FØRSTELINJEBEHANDLING AV AVANSERT NYRECELLEKARSINOM.....	13
1.4.1 <i>Behandling med kabozantinib</i> .....	13
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer for avansert nyrekreft (førstelinje)/norsk klinisk praksis</i> .....	14
1.4.3 <i>Komparator</i> .....	15
1.4.4 <i>Behandling med sunitinib (Sutent) (9)</i> .....	15
<b>2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT .....</b>	<b>17</b>
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER .....	17
<b>3 PICO.....</b>	<b>21</b>
3.1 PASIENTPOPULASJON .....	21
3.2 INTERVENSJON .....	22
3.3 KOMPARATOR .....	22
3.4 UTFALLSMÅL.....	23
3.4.1 <i>Effekt</i> .....	23
3.4.2 <i>Bivirkninger</i> .....	28
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap</i> .....	28
<b>4 ØKONOMISK ANALYSE .....</b>	<b>32</b>
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER .....	32
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i> .....	33



4.1.2	<i>Kostnader (input data)</i> .....	34
4.2	RESULTATER.....	39
4.2.1	<i>Firmaets hovedanalyse</i> .....	39
4.2.2	<i>Legemiddelverkets hovedanalyse</i> .....	39
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i> .....	40
4.2.4	<i>Oppsummering inkrementell kostnadseffektivitets ratio</i> .....	42
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	43
6	OPPSUMMERING .....	44
	REFERANSER.....	46
	APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER .....	48
	APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER.....	51
	<i>A.1.2 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling</i> .....	51
	<i>A.1.3 Estimat av legemiddelkostnad per pasient</i> .....	52
	<i>Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten</i> .....	53
	APPENDIKS 3: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN .....	54
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	58

## LOGG

<b>Bestilling:</b>	ID: 2017_096 Kabozantinib (Cabometyx) til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom
<b>Forslagstiller:</b>	Bestillerforum
<b>Legemiddelfirma:</b>	Institut Produits Synthèse AB, IPSEN
<b>Preparat:</b>	Cabometyx
<b>Virkestoff:</b>	Kabozantinib
<b>Indikasjon:</b>	Til behandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC) hos behandlingsnaive voksne med intermediær eller dårlig prognose
<b>ATC-nr:</b>	L01X E26
<b>Saksnummer SLV:</b>	18/09689

### Prosess

Metodevurdering bestilt av Bestillerforum	20-11-2017
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	13-07-2018 – 05-02-2019
Klinikere kontaktet for første gang	05-09-2018
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	24.04.2019
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	Gjentatte ganger i perioden: 22-08-2018 til 04-02-2019
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	Gjentatte ganger i perioden: 03-12-2018 til 05-02-2019
Rapport ferdigstilt:	06-05-2019
Saksbehandlingstid:	311 dager hvorav 127 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 184 dager.
Saksutredere:	Anette Grøvan, Randi Krontveit, Krystyna Hviding
Kliniske eksperter:	Torgrim Tandstad (St. Olav universitetssykehus, Trondheim, Oddbjørn Straume (Haukeland universitetssykehus, Bergen)

Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarehet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.

## ORDLISTE

---

APT	Absolutt prognosetap
AIC	Akaike information criterion
AUP	Apotekenes utsalgspris
AIP	Apotekenes innkjøpspris
BSC	Best standard of care
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
EAU	European Association of Urology
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European medicines agency
ESMO	European Society for medicinal oncology
EPAR	European Public Assessment Report
HR	Hazard Ratio
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
IMDC	International metastatic RCC database consortium
ITT	Intention to Treat
NICE	National institute for health and care excellence
IRC	Independent review committee
IMS	Intercontinental Marketing Statistics
MVA	Merverdiavgift
MT	Markedsføringstillatelse
NMA	Network meta-analysis
OS	Totaloverlevelse (overall survival)
ORR	Objektiv responsrate
PD	Progressed disease
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PPES	Palmar plantar syndrom /Hånd fot syndrom
PR	Partial response
QALY	Kvalitetsjustert leveår (Quality adjusted life-years)
RCC	Renal cell carcinoma, nyrecellekreft
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumours
SLR	Systematisk litteratursøk
SPC	Summary of Product characteristics
TTD	Time to treatment discontinuation (tid til behandlingsslutt)
TKI	Tyrosinkinase inhibitor
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor

# 1 BAKGRUNN

---

## 1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og kostnadseffektivitet for bruk av kabozantinib (Cabometyx) til behandling av tidligere ubehandlede pasienter med lokal avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom (RCC). Kriteriene vurderes samlet og veies opp mot hverandre i en sammenligning med det som er standard behandling i Norge i dag for denne tilstanden, henholdsvis sunitinib og pazopanib. Legemiddelverket har vurdert innsendt dokumentasjon og kost-nytte analyse fra Institut Produits Synthèse AB, heretter IPSEN. I sin vurdering av kabozantinib har Legemiddelverket hensyntatt effekten og kostnader av etterfølgende behandling etter kabozantinib i en påfølgende behandlingslinje. Kabozantinib er tidligere metodevurdert og tatt i bruk som andrelinjebehandling til pasienter med langtkommen (avansert) nyrecellekarsinom som har progrediert under eller etter tidligere VEGF-rettet behandling.

## 1.2 NYRECELLEKARSINOM

I overkant av 800 personer får diagnosen nyrecellekarsinom i Norge i året, omlag 2/3 av pasientene er menn og median alder ved diagnose er ca 67 år (2). Sykdommen er sjelden før 40-års alder. I løpet av de siste ti årene har antallet tilfeldige oppdagede svulster gradvis økt som et resultat av den økte bruken av moderne bildeundersøkelser. Likevel synes det å være en reell økning i insidensen av nyrecellekarsinom både i Europa og på verdensbasis (3, 4).

Nyrecellekarsinomer (RCC) er en histologisk heterogen gruppe svulster. Det er tre hovedtyper: klarcellet, papillære og kromofobe, hvorav majoriteten er «klassisk» klarcellet karsinom som utgjør 2/3 deler av nyrecellekarsinomene, øvrige er av ikke-klarcellet histologi (3, 5). Nyrecellekarsinom er en alvorlig sykdom. Svulstens grad og utbredelse er viktigste prognostiske faktorer. Kirurgi er vanligste behandling av ikke-avansert sykdom. 20-30 % av nyrecellekarsinomene er allerede utviklet til avansert stadium ved diagnosetidspunkt. Dette er en gruppe pasienter med dårlige leveutsikter samlet sett og 5 års overlevelse er angitt å ligge mellom 0 og 20 % (2, 4).

Aktuelle pasienter for denne metodevurderingen vil tilhøre gruppen med avansert eller metastatisk sykdom som ikke tidligere har mottatt behandling. Det estimeres fra IPSEN at dette utgjør om lag 200 pasienter årlig. Antagelsen om 200-250 pasienter årlig støttes også av norske klinikere.

## 1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet.

Kabozantinib vil brukes til behandling av avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom, som anses som alvorlig sykdom med konsekvenser for pasientens livskvalitet og tap av leveår. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes til å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket

har brukt en kvantitativ metode for tentative beregninger av alvorlighetsgrad hos pasienter med avansert nyrecellekarsinom. Disse beregningene finnes i Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger.

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på 14,3 QALY. Beregningene er basert på anslått gjennomsnittsalder på 65 år i relevant norsk pasientgruppe.

## 1.4 FØRSTELINJEBEHANDLING AV AVANSERT NYRECELLEKARSINOM

### 1.4.1 Behandling med kabozantinib

- Indikasjon

Kabozantinib er indisert til behandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC) hos behandlingsnaive voksne med intermediaær eller dårlig prognose.

- Virkningsmekanisme

Kabozantinib er en oralt administrert reseptor tyrosinkinase (RTK) inhibitor. Legemidlet hemmer vaskulær endotelvekstfaktor (VEGF) og hepatocellulært vekstfaktorreseptorprotein (MET), som påvirker tumorvekst og nydannelse av blodkar (angiogenese), patologisk benremodellering og metastatisk progressjon av kreft. I tillegg hemmer kabozantinib andre tyrosinkinaser, inkludert GAS6-reseptoren (AXL), samt en rekke andre reseptorer (1).

- Dosering

Kabozantinib administreres peroralt i form av filmdrasjerte tabletter. Anbefalt dose er 60 mg kabozantinib én gang daglig. Behandlingen bør fortsette til pasienten ikke lenger har klinisk nytte av behandlingen eller til det oppstår uakseptabel toksisitet. Håndtering av bivirkninger kan kreve midlertidig avbrudd og/eller dosereduksjon. Dersom en dosereduksjon er nødvendig, er det anbefalt å redusere til 40 mg daglig, og deretter til 20 mg daglig (1).

- Bivirkninger

De vanligste alvorlige bivirkningene i RCC-populasjonen (forekomst  $\geq 1\%$ ) rapportert i både CABOSUN og METEOR studiene er: diaré, hypertensjon, dehydrering, hyponatremi, kvalme, nedsatt appetitt, lungeemboli, fatigue, hypomagnesemi og palmar-plantar erytrodysesesi syndrom (PPES). De hyppigste bivirkningene av enhver grad (forekom hos minst 25 % av pasientene) i RCC-populasjonen inkluderer diaré, hypertensjon, fatigue, økt ASAT, økt ALAT, kvalme, nedsatt appetitt, PPES, dysgeusi, nedsatt antall blodplater, stomatitt, anemi, oppkast, redusert vekt, dyspepsi og obstipasjon. Hypertensjon ble sett oftere i den behandlingsnaive RCC-populasjonen (67 %) sammenlignet med RCC-pasienter etter tidligere VEGF-rettet behandling (37 %) (1).

Kabozantinib er allerede tatt i bruk til behandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC) hos voksne etter tidligere vaskulær endotelvekstfaktor (VEGF)-rettet behandling (andrelinjebehandling). For mer informasjon vedrørende alle indikasjoner og nærmere beskrivelse av kabozantinib henvises det til SPC (1).

#### 1.4.2 Behandlingsretningslinjer for avansert nyrekreft (førstelinje)/norsk klinisk praksis

Nyrecellekarsinomer er en histologisk heterogen gruppe svulster, hvor ca 80 % er klarcellete karsinomer. Kirurgi er fremdeles den viktigste behandlingsform ved nyrekreft dersom det er mulig.

Ved metastatisk nyrekreft er det kliniske faktorer som er avgjørende for prediksjon av overlevelse. De to mest brukte systemene er fra det internasjonale metastatisk-nyrecellekreft-database konsortiumet (IMDC) og Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC). IMDC er utviklet på en pasientgruppe som er representativ for dagens behandling og det er denne klassifiseringen som ble brukt i studiene med kabozantinib. IMDC systemet er tredelt: i) god prognose (ingen risikofaktorer), ii) intermediær prognose (1-2 risikofaktorer) og iii) dårlig prognose ( $\geq 3$  risikofaktorer). Pasientene blir karakterisert i forhold til prognosegruppe før det foretas behandlingsvalg. Pasientene som er i prognosegruppen «god prognose» har en median forventet levetid på 3 – 4 år. Pasienter i prognosegruppen «dårlig prognose» har median overlevelse på mindre enn et år. Betydningen av IMDC risikogruppering er validert for klarcellet RCC (Onkonytt 2015) <https://onkonytt.no/nyrecellekreft-anno-2015-en-oppdatering-pa-medikamentell-behandling/>.

Det er et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med nyrecellekreft utgitt av Helsedirektoratet i 2015 (4). Siste oppdatering er utført i august 2016 og retningslinjene er under revidering.

Fem substanser har indikasjon for førstelinjebehandling: tivozanib, pazopanib, sunitinib, bevacizumab med interferon og temsirolimus. Nylig har også immunterapi med kombinasjonen ipilimumab og nivolumab fått indikasjon til bruk i førstelinje. I norsk klinisk praksis består standard systemisk medikamentell behandling av behandlingsnaive pasienter med avansert nyrekreft av tyrosinkinasehemmere: sunitinib eller pazopanib. Sunitinib var mest brukt av norske sykehus i 2018 grunnet LIS anbefalinger. Det antas at de to legemidlene har tilsvarende effekt i førstelinje, men noe ulik bivirkningsprofil. Immunterapi kan være relevant for enkelte pasienter (ipilimumab og nivolumab), men disse utgjør en mindre gruppe.

European Association of Urology (EAU) har publisert retningslinjer med anbefalinger for behandling av nyrecellekarsinom som er oppdatert i 2018 (3). I disse anbefalingene differensieres anbefalinger avhengig av pasientens prognosestatus basert på en vurdering av en rekke risikofaktorer (IMDC- kriterier). Norske klinikere mener at disse anbefalingene i stor grad følges også i Norge. Den aktuelle pasientgruppen er pasienter med metastaserende nyrekreft på diagnosetidspunktet som ikke har vært behandlet tidligere. I tillegg er pasienten klassifisert som intermediær eller med dårlig prognose i henhold til IMDC kriteriene.

Figur 1 under viser anbefalinger fra EAU (3).

	First-line therapy	Second-line therapy	Third-line therapy
<b>IMDC favourable risk disease</b>	sunitinib or pazopanib	cabozantinib or nivolumab	cabozantinib or nivolumab
<b>IMDC intermediate and poor risk disease</b>	ipilimumab/ nivolumab	cabozantinib or VEGF-targeted therapy	cabozantinib or an alternative targeted therapy
	cabozantinib, sunitinib or pazopanib*	VEGF targeted therapy or nivolumab	An alternative targeted therapy or nivolumab

Figur 1 Anbefalinger fra European Association of Urology 2018

Medikamentvalg gjøres etter vurdering av pasienten hos en onkologisk urolog. Behandlinger med best dokumentert effekt er markert i figuren over med tykk ramme (3).

I terapiområder der klinisk praksis er i rask endring, gjør Legemiddelverket en løpende vurdering av hva som er mest relevant sammenligningsgrunnlag for den aktuelle metodevurderingen. Dette er basert på tett samarbeid med klinikere. Kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med har bekreftet at sunitinib og pazopanib er de mest aktuelle sammenlikningsalternativene for kabozantinib i førstelinje behandling. Dette er i tråd med anbefalinger fra nasjonale og internasjonale retningslinjer for behandling av nyrekreft (6). Pazopanib og sunitinib anses som likeverdige alternativer i norsk klinisk praksis for førstelinje behandling av nyrekreftpasienter med dårlig prognose (7, 8). Immunterapi med kombinasjonen ipilimumab og nivolumab kan også være et aktuelt alternativ for en mindre gruppe av disse pasientene, men kombinasjonen ipilimumab/nivolumab er ennå ikke ferdig vurdert for finansiering via offentlig helsetjeneste (de regionale helseforetakene).

### 1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er sunitinib og pazopanib. Sunitinib anses for å være sammenliknbar med pazopanib og relativ effektvurderinger mot kabozantinib er gjeldende for begge legemidler hos denne pasientgruppen. Den videre utredningen omhandler på bakgrunn av det ovenstående sammenligningen kabozantinib versus sunitinib.

#### 1.4.4 Behandling med sunitinib (Sutent) (9)

- Indikasjon

- Gastrointestinal stromal tumor (GIST): behandling av ikke-opererbar og/eller metastatisk malign gastrointestinal stromal tumor (GIST) hos voksne etter at behandling med imatinib har sviktet på grunn av resistens eller intoleranse.
- Pankreatisk neuroendokrin tumor (pNET): sunitinib er indisert for behandling av ikke-opererbar eller metastatisk, veldifferensiert pankreatisk neuroendokrin tumor (pNET) med sykdomsprogresjon hos voksne.
- Metastatisk nyrecellekarsinom (MRCC): behandling av avansert/metastatisk nyrecellekarsinom (MRCC) hos voksne.

Det er kun den siste indikasjonen som er relevant for denne hurtig metodevurderingen.

- Virkningsmekanisme

Multityrosinkinasehemmer (TKI) med hovedmål vaskulær endotelial vekstfaktorreseptor (VEGFR-1, -2 og -3), samt blodplatederivert vekstfaktorreseptor (PDGFR- $\alpha$  og - $\beta$ ).

- Dosering

For MRCC er anbefalt dose sunitinib 50 mg tatt oralt én gang daglig i 4 påfølgende uker, etterfulgt av en 2 ukers hvileperiode (4/2-kur). Dette utgjør en fullstendig syklus på 6 uker. Dosen kan modifieres trinnvis med 12,5 mg om gangen basert på individuell sikkerhet og tolerabilitet. Daglig dose skal ikke være under 25 mg eller overstige 75 mg. Opphold i dosering kan være påkrevd basert på individuell sikkerhet og tolerabilitet.

- Bivirkninger

De mest alvorlige bivirkningene forbundet med sunitinib, enkelte med dødelig utfall, er nyresvikt, hjertesvikt, lungeemboli, gastrointestinal perforasjon og blødninger (f.eks. blødning i luftveiene, gastrointestinal blødning, tumorblødninger, urinveisblødninger og hjerneblødninger). De vanligste bivirkningene uavhengig av alvorlighetsgrad er gastrointestinale forstyrrelser (dvs. diaré, kvalme, stomatitt, dyspepsi og oppkast), misfarging av huden og palmar-plantar erytrodysestesi syndrom (PPES). Hypotyroidisme kan utvikles under behandling. Hematologiske lidelser som nøyтроpeni, trombocytopeni og anemi er rapportert.



## 2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

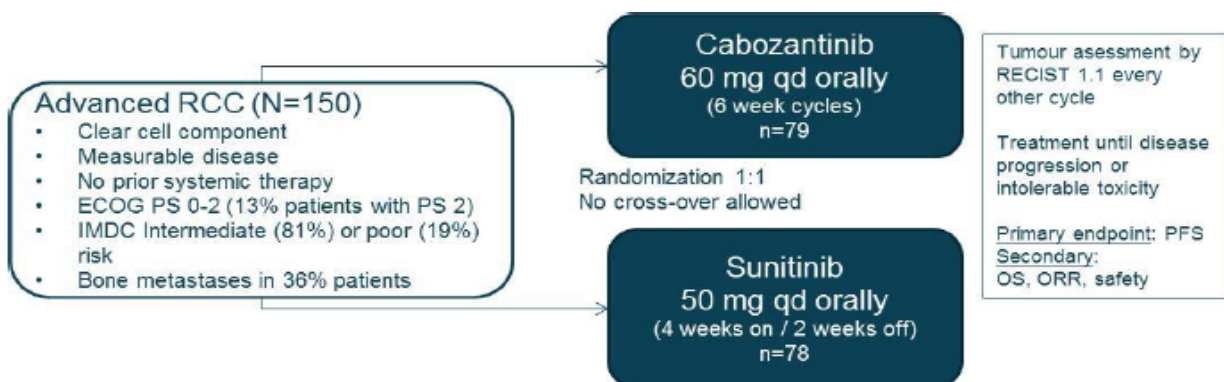
Studien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (MT) av kabozantinib til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom i EU og Norge er en randomisert, åpen fase II multisenter studie (CABOSUN (10-12)). CABOSUN var i utgangspunktet ikke planlagt til regulatoriske formål, men skulle undersøke effekten av kabozantinib på PFS i førstelinje behandling av RCC pasienter med en rekke risikofaktorer som i henhold til IMDC kriterier klassifiserer til gruppen med moderat til dårlig prognose. Dette er første studie utført med denne pasientgruppen. Markedsføringstillatelsen ble gitt på bakgrunn av positive resultater på PFS hos en pasientgruppe som fortsatt mangler effektiv behandling.

IPSEN har også levert inn resultater fra en nettverksmetaanalyse (NMA) grunnet mangel på studier med direkte sammenligning av kabozantinib mot annen målrettet terapi godkjent for førstelinje behandling av avansert nyrekreft (pazopanib, temsirolimus, tivozanib, bevacizumab+interferon). Indirekte sammenligning av hazard ratios (HR) og overlevelseskurver via denne NMA indikerer positive resultat for kabozantinib for alle HR estimater for PFS og OS. Kun PFS data var statistisk signifikante.

Legemiddelverket har valgt å ikke bruke denne NMA-analysen i modellen. Dette fordi i norsk klinisk praksis anses sunitinib og pazopanib for å være likeverdige produkter med tilsvarende effekt på PFS hos relevant pasientgruppe. Pazopanib ble direkte sammenlignet med sunitinib i COMPARTZ studien og resultater viste non-inferiority for PFS. Denne studien har bidratt til at sunitinib og pazopanib anses for å være likeverdige alternativer (7, 8). CABOSUN studien gir resultater basert på direkte sammenligning mot sunitinib, og Legemiddelverket har valgt å bruke disse resultatene i modellen. Studien er nærmere beskrevet i kapittel 2.1. En slik forenklet antagelse basert på klinisk erfaring og publiserte studier støttes av norske klinikere.

### 2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Studien CABOSUN vurderes som relevant for denne metodevurderingen, og data fra denne studien inngår i den helseøkonomiske analysen. Figur 2 viser studiedesign til CABOSUN.



Abbreviations: ECOG: Eastern cooperative oncology group, IMDC: International metastatic renal cell carcinoma database consortium, ORR: objective response rate, OS: overall survival, PFS: progression-free survival, QD: per day, RCC: renal cell carcinoma, RECIST: Response evaluation criteria in solid tumours

Source: CABOSUN Clinical Study Report Exelixis (Exelixis 2017)

Figur 2 CABOSUN – studiedesign (IPSEN)

Detaljer i CABOSUN-studien er nærmere beskrevet i tabell 3 under.

Tabell 3 Oversikt over CABOSUN studien

	CABOSUN
Design	Fase II Åpen studie, randomisert, multisenter i USA
Pasientpopulasjon	N = 157 Pasienter med avansert eller metastatisk RCC med en klarcellet komponent og målbar sykdom i henhold til RECIST v.1.1 kriterier. Tidligere ubehandlet (kun støtteterapi som bisfosfonater eller denusomab) Klassifisert som intermediær eller med dårlig prognose (IMDC kriterier). ECOG status 0-2 Alder ≥ 18 år Pasienter med kjente hjernemetastaser, stabile og asymptotiske kunne inkluderes. Pasienter med benmetastaser ble inkludert
Intervensjon	Kabozantinib 60 mg tablett én gang daglig N = 79
Komparator	Sunitinib 50 mg tablett én gang daglig N= 78
Primære utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse (PFS)
Utvalgte sekundære utfallsmål	Totaloverlevelse (OS) Objektiv responsrate (ORR) Sikkerhet og tolerabilitet

Kliniske utfallsmål som progresjonsfri overlevelse (primært endepunkt), totaloverlevelse og objektiv responsrate (sekundære endepunkt) sammen med sikkerhet, ble vurdert retrospektivt av en uavhengig komité («blinded central review») utført på ITT populasjonen («intent-to-treat population»). Siden CABOSUN ikke var designet for regulatoriske formål i utgangspunktet, ble det gjort flere analyser på ulike tidspunkt som vist i tabellen nedenfor.

Tabell 4 Datakutt datoer for primære og sekundære analyser fra CABOSUN

Efficacy Endpoint		Population
Primary	PFS by RECIST (The original assessment was determined by the Investigator. A retrospective determination was performed per IRC.)	Alliance: April 11, 2016 CSR: September 15, 2016
Secondary	OS	Alliance: September 15, 2016 CSR: January 13, 2017 July 1, 2017
	ORR by RECIST (The original assessment was determined by the Investigator. A retrospective determination was performed per IRC.)	Alliance: August 1, 2016 CSR: September 15, 2016

Abbreviations: IRC: independent review committee. ORR: objective response rate. OS: overall survival. PFS: progression-free survival, RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours

Source: CABOSUN Clinical Study Report: Exelixis, 2017

For regulatoriske formål ble det opprettet en blindet uavhengig komite (independent radiology committee [IRC]) som evaluerte PFS resultatene retrospektivt (15. september 2016). Resultater fra dette datakuttet for PFS med EMAs sensureringsregler ligger til grunn for analysen i metodevurderingen levert fra IPSEN. For OS bruker IPSEN datakuttet fra 13. januar 2017 da dette er vurdert av samme IRC.

CABOSUN resultater viser statistisk signifikant forlengelse av PFS sammenlignet med sunitinib. Median PFS i kabozantinib armen var 8.6 måneder versus 5,3 måneder i sunitinib armen (IRC-vurdert). Risiko for progresjon eller død ble redusert med 52 % mot sunitinib (hazard ratio [HR] 0.48; 95% CI: 0.31–0.74; p-value = 0.0008).

Median OS i kabozantinib armen var 9,3 måneder lengre basert på estimert OS ut fra Kaplan Meier kurven (Figur 4) på 30.3 mnd. (95% CI: 14.6–NE; data cut-off: Jan 13, 2017) versus 21.0 mnd. (95% CI: 16.3–27.0) i sunitinib-armen. HR for død uansett årsak (all-cause mortality) var estimert til 0.74 (95% CI: 0.47–1.14; p-value = 0.17). Det ble rapportert færre dødsfall i kabozantinib-armen (38 [48%] vs 45 [58%]) enn i sunitinib-armen i samme tidsperiode (11).

Oppdaterte OS data med 9,5 måneder lengre oppfølging (cut-off Juli 2017) viser fortsatt positivt resultat for OS, men forskjellen mot sunitinib er mindre. Median OS var estimert ut fra Kaplan Meier kurven (Figur 4) til 26.6 mnd (95 % CI: 14.6 - N.E) for kabozantinib versus 21.2 måneder (95%: CI: 16.3-27.4) for sunitinib (11).

Livskvalitetsdata ble ikke fulgt opp i CABOSUN og endringer i livskvalitet er ikke rapportert.

### **Pågående studier**

Det pågår 34 ulike studier med kabozantinib hos pasienter med nyrekreft. Detaljer om studiene finnes på [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Spesielt interessant for denne indikasjonen er ifølge IPSEN følgende studie:

*“Study of Cabozantinib in Patients With Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma Under Real-life Clinical Setting in 1st Line Treatment. (CABOCARE).” Brief Summary: The purpose of the protocol, is to describe the use of Cabometyx™ (cabozantinib) tablets including the number of dose reductions, dose interruptions and terminations due to (serious) adverse events in subjects with advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC) treated in real-life clinical setting in 1st line treatment.*

*ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03647878*

### **Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon**

Klinisk dokumentasjon for effekt bygger kun på én randomisert, kontrollert fase II studie med til sammen 157 pasienter. Studien hadde åpent design, dvs. at både utprøver og pasienter var kjente med hvilken behandling som ble gitt. Resultater ble vurdert blindet av en uavhengig komité etter at studien ble avsluttet og publisert (retrospektiv vurdering). Dette kan styrke tiltroen til vurderingen av resultatene.

Resultatene viser at kabozantinib er effektiv behandling også i førstelinjehandling av RCC, grunnet sin virkningsmekanisme. Effektstørrelse på PFS og OS i denne pasientgruppen er usikker fordi relativt få pasienter var inkludert. Kun 79 pasienter har mottatt kabozantinib vs. 78 sunitinib. Overgang til annen behandlingsarm i løpet av studieperioden var ikke tillatt. Dokumentasjonen viser statistisk signifikant

bedre effekt på PFS uavhengig av risikogruppe og analysetidspunkt. Resultater på OS viste kun numerisk bedre effekt, men var ikke signifikante. OS resultater varier også med tidspunkt for analysen. Dette fordi OS data er umodne og bør derfor tolkes med forsiktighet. CABOSUN studien var ikke designet for å vise forskjell i OS.

En mer detaljert beskrivelse og diskusjon av effektresultater finnes i kap. 3.4.1

Sikkerhetsdata tyder på at bivirkningsprofil i denne pasientgruppen er lik det som ble rapportert i METEOR studien med kabozantinib brukt i andrelinjebehandling med til sammen 658 RCC pasienter. Sikkerhetsdata på kabozantinib er basert på 331 pasienter fra METEOR studien (13).

Legemiddelverket godtar eksiterende data som grunnlag for videre helseøkonomisk analyse og bygger på studiepopulasjonen fra CABOSUN. Legemiddelverket mener at det er riktig å bruke resultater fra september 2016 for OS og fra januar 2017 for PFS og støtter IPSEN i valg av tidspunktet for rapporterte resultater til bruk i den helseøkonomiske analysen. Dette fordi begge datakutt representerer resultater vurdert av en blindet uavhengig komite (independent radiology committee [IRC]). Resultater fra dette datakuttet for PFS med EMA sensureringsregler ligger til grunn for CHMP vurderinger.

## 3 PICO<sup>1</sup>

---

### 3.1 PASIENTPOPULASJON

#### Norsk klinisk praksis

Nyrecellekarsinomer er en histologisk heterogen gruppe svulster. Majoriteten er «klassiske» klarcellet karsinomer, mens svulster med ikke-klarcellet histologi utgjør om lag 30 %. I 2017 fikk 869 mennesker nyrekreft, henholdsvis 582 menn og 287 kvinner. Nyrekreft forekommer oftest i alderen 60-80 år, hvorav de fleste er 80 år eller eldre. Det antas at om lag 200 pasienter kan være relevant for førstelinje behandling med Cabometyx. Norske klinikere har anslått at de relevante pasientene har en gjennomsnittsalder på 65 år.

#### Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

CABOSUN studien er utført ved 77 ulike klinikker i USA, men ingen europeiske sykehus deltok. CABOSUN inkluderte pasienter vurdert på IMDC skala som intermedieære (81 % av studiepopulasjonen) eller med dårlig prognose (19 %). CABOSUN inkluderte også pasienter med dårlig allmenn helsestatus med ECOG 2 (13 %) og med benmetastaser (36 %). Gjennomsnittsalder i studien var 63 år, men 45 % av pasientene var over 65 år. Fordelingen av prognostiske faktorer og andre pasientkarakteristika var balansert mellom behandlingsarmene. Inkluderte pasienter er representative for relevant studiepopulasjon i norsk klinisk praksis, men sannsynligvis er gjennomsnittlig studiepasient noe yngre enn gjennomsnittlig norsk pasient. Pasienter i COBOSUN studien var voksne og nylig diagnostisert med nyrecellekarsinomer med klarcellet histologi. Sykdommen ble klassifisert i henhold til RECIST kriterier (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours). Inkluderte pasienter hadde lokalavansert sykdom (ikke egnet for kirurgi eller stråling) eller metastatisk sykdom klassifisert som intermedieær eller med dårlig prognose i henhold til IMDC kriteriene. Alle inkluderte pasienter var behandlingsnaive for RCC terapi, enkelte hadde fått støttebehandling med bisfosfonater eller denosumab. Pasienter med stabile hjernemetastaser kunne inkluderes i studien.

#### Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Pasientene i modellen er behandlingsnaive pasienter med avansert nyrecellekarsinom og dårlig prognose. Pasientene i IPSENs hovedanalyse er 62,8 år og veier 89,7 kilo. Det er ca 78 % menn og 22 % kvinner i denne populasjonen.

#### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar pasientpopulasjonen fra CABOSUN studien som representativ for norske pasienter.

---

<sup>1</sup> Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

## 3.2 INTERVENSJON

### Norsk klinisk praksis

Det antas at kabozantinib vil bli brukt i henhold til anbefalingene i preparatomtalen i norsk klinisk praksis. Kabozantinib skal gis oralt. Anbefalt dosering er 60 mg per dag, men det kan være aktuelt med modifisering /individuell tilpasning av dosen.

### Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Kabozantinib administreres som tablett 60 mg daglig i modellen. I IPSENs hovedanalyse brukes doseintensiteten fra CABOSUN studien, den er gjennomsnittlig på 93 %. Lengden på behandlingen i modellen hentes fra TTD data fra CABOSUN studien. I gjennomsnitt ble pasientene i studien behandlet i 6,5 måneder med kabozantinib.

### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar at det brukes dosering basert på CABOSUN studien i modellen. Doseringen gjenspeiler godkjent dosering som anbefales i SPC og antas også å samsvare med bruken i norsk klinisk praksis.

## 3.3 KOMPARATOR

### Norsk klinisk praksis

Sunitinib var den mest brukte målrettede behandlingen for relevant pasientgruppe i norsk klinisk praksis i 2018. Dette er utførlig diskutert i kap. 1.4. Det antas at sunitinib vil bli brukt i henhold til anbefalingene i preparatomtalen i norsk klinisk praksis.

### Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I studien ble pasientene behandlet med sunitinib i 6 ukers sykluser på samme måte som beskrevet i preparatomtalen.

### Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Sunitinib administreres i modellen som en 50 mg kapsel daglig, med en doseintensitet som i CABOSUN studien, gjennomsnittlig 87 %. Det ble dosert i syklus med 4 uker legemiddelbehandling og 2 uker hvileperiode. Lengden på behandlingen i modellen hentes fra TTD data fra CABOSUN studien. I gjennomsnitt ble pasientene behandlet med sunitinib i 3,1 måned.

### Legemiddelverkets vurdering

Det antas at det er samsvar mellom norsk klinisk praksis, Cabosun studien og den bruk av sunitinib som benyttes i den økonomiske modellen. Legemiddelverket mener innsendt dokumentasjon er tilstrekkelig for å kunne vurdere den relative effekten av kabozantinib mot sunitinib eller pazopanib.

## 3.4 UTFALLSMÅL

### 3.4.1 Effekt

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

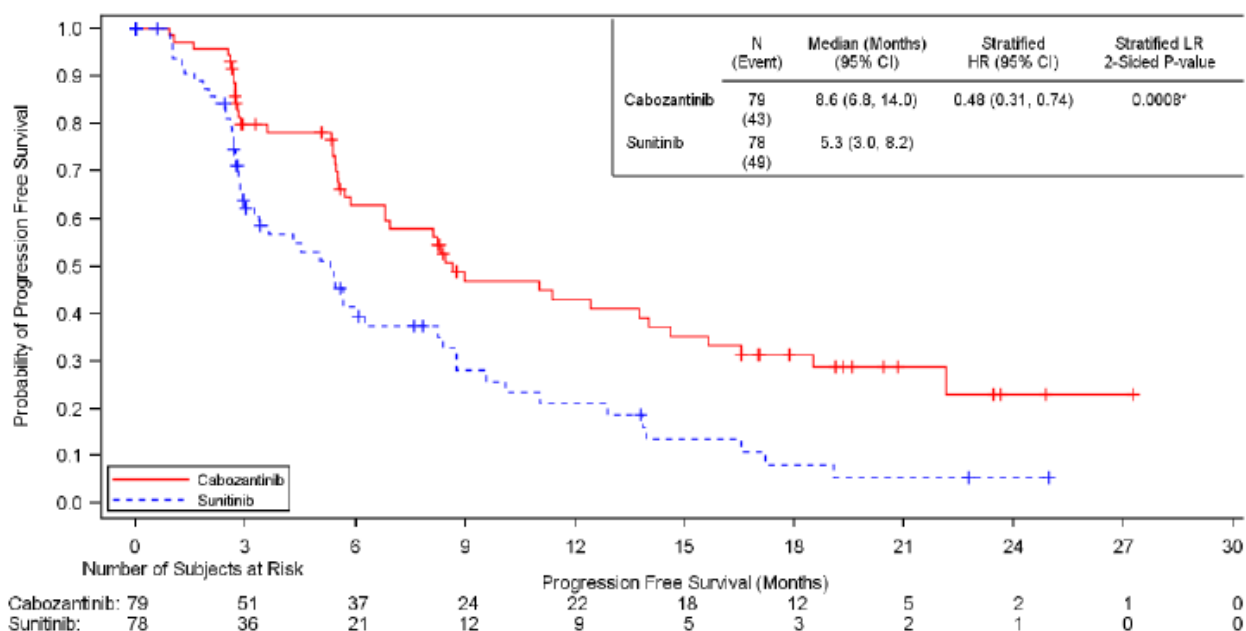
CABOSUN studien var i utgangspunktet ikke planlagt til regulatoriske formål og ble analysert av bioteknologi firmaet Exelixis i forbindelse med tidligere søknad om markedsføringstillatelse for kabozantinib. Resultatene fra CABOSUN er oppsummert i tabellen under.

Tabell 5 Resultater fra CABOSUN

Endepunkt	Kabozantinib	Sunitinib
PFS (median) IRC vurdert	8,6 mnd	5,3 mnd
OS (median) datakutt 13. januar 2017	30,3 mnd	21 mnd
ORR	20 %	9 %

#### Progresjonsfri overlevelse (PFS)

Utprøvervurdert PFS var det primære endepunktet i CABOSUN, men PFS vurdert av en uavhengig komité (IRC) ble gjort i ettertid i forbindelse med søknad om MT (sentral prosedyre) og godkjenning i EMA. Kabozantinib viste en statistisk signifikant forbedret PFS sammenliknet med sunitinib med hasard ratio (HR) 0,48 (95 % konfidensintervall (KI) 0,31 – 0,74). Kaplan-Meier (KM) kurver for PFS er vist under.



Figur 3 Kaplan-Meier kurver over IRC vurdert PFS fra CABOSUN

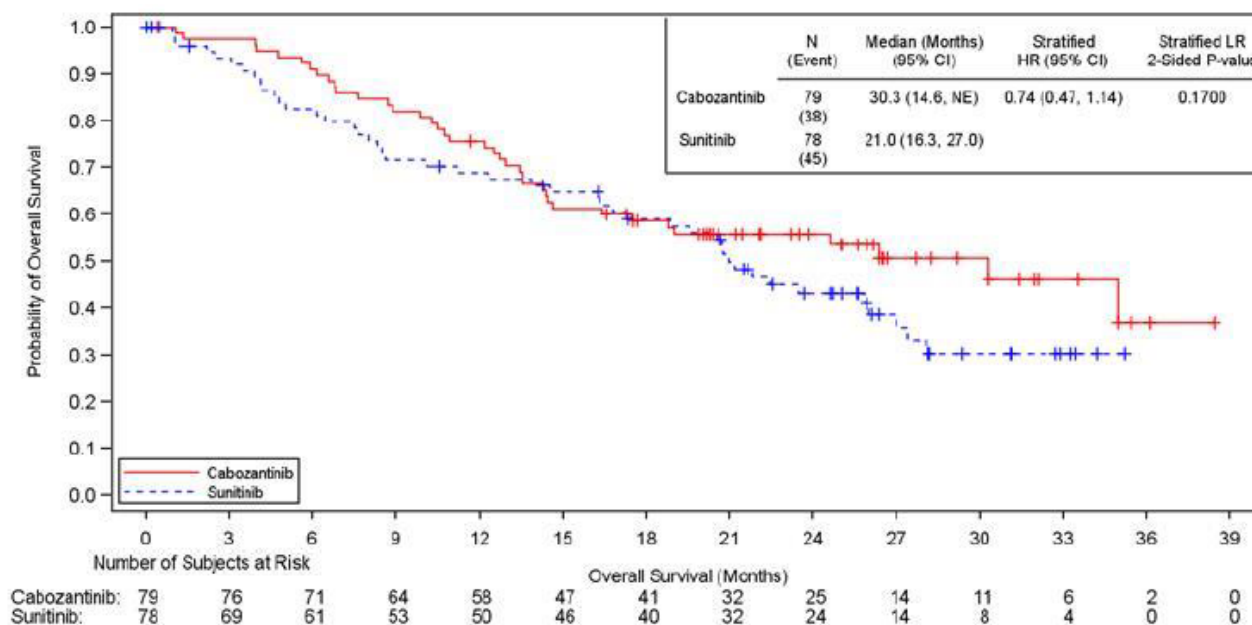
Andelen progresjonsfrie pasienter var høyere i kabozantinib-armen sammenliknet med sunitinib-armen ved 3, 6, 12, 18 og 21 måneder, som vist i tabellen under. PFS resultatene var konsistente på tvers av subgrupper.

Tabell 6 Andel progresjonsfrie pasienter i CABOSUN fram til 21 måneder, IRC vurdert.

Landmark Estimates (% of subjects event-free)	Cabozantinib (N = 79)	Sunitinib (N = 78)
3 months	79.7	64.2
6 months	63.1	41.5
12 months	43.1	21.1
18 months	31.4	8.0
21 months	28.7	5.4

### Totaloverlevelse (OS)

OS var et sekundært endepunkt analysert på flere tidspunkter. Studien var ikke styrkeberegnet for å vise forskjell mellom behandlingsarmene. Datakutt fra 13. januar 2017 ble brukt og viste at median OS i kabozantinib-armen var 30,3 måneder og 21 måneder i sunitinib-armen, men ikke statistisk signifikant bedre OS med HR 0,74 (95 % KI 0,47 – 1,14, p= 0,17). KM kurver er vist under.



Abbreviations: CI, confidence interval, HR: hazard ratio, IxRS: interactive voice/web response system, LR: logrank, NE: not estimable

Figur 4 Kaplan-Meier kurver over OS fra CABOSUN, datakutt 13.01.2017.

KM kurvene krysser hverandre, noe som gjenspeiles i andel i live ved ulike tidspunkt, som angitt i tabellen under.



Tabell 7 Andel pasienter i live i CABOSUN fram til 30 måneder, ITT populasjon datakutt 13.07.2017.

<b>Landmark Estimates</b> (% of subjects event-free)	<b>Cabozantinib</b> (N = 79)	<b>Sunitinib</b> (N = 78)
3 months	97.4	93.3
6 months	91.0	82.5
12 months	75.6	68.9
18 months	58.6	59.0
24 months	55.8	43.3
30 months	50.7	30.3

OS resultater fra et senere datakutt (1. juli 2017) ble publisert av Alliance ved ESMO kongressen i september 2017. Disse viste at median OS for kabozantinib var noe kortere enn tidligere 26,6 måneder (95 % KI 14,6 – ikke estimerbar) og for sunitinib noe lenger, 21,3 måneder (95 % KI 16,3 – 27,4). HR var 0,80 (0,53 – 1,21).

#### Objektiv respons rate (ORR)

IRC-vurdert ORR var 20 % (95 % KI 12.0 – 30.8) i kabozantinib-armen og 9 % (95 % KI 3,7 – 17,6) i sunitinib-armen. Alle pasientene som ble vurdert å ha respons var i gruppen delvis respons (PR) i begge behandlingsarmene.

#### **Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon**

CABOSUN studien viste en klinisk relevant økt PFS. CABOSUN studien var i utgangspunktet en åpen fase II studie, men det ble gjort blindet vurdering av PFS i etter at studien ble avsluttet (retrospektiv vurdering). Dette styrker PFS resultatenes validitet.

Signifikant forlenget OS ble ikke vist, og det er usikkert om kabozantinib gir er forlengelse av OS sammenliknet med sunitinib. Analysene av OS viste at selv om KM kurvene krysser hverandre er det trolig ingen negativ effekt av kabozantinib på OS.

#### **Innsendt helseøkonomisk modell**

Den opprinnelige innsendelsen var svært mangelfull i beskrivelsen av hvordan effektdata var implementert i modellen. Informasjon om dette ble levert etter henvendelse fra Legemiddelverket og beskrives nedenfor.

Individuelle pasientdata for IRC vurdert PFS med sensureringsregler for EMA og OS fra CABOSUN ble anvendt som kilde til relativ effekt mellom kabozantinib og komparatoren sunitinib. For modellering av behandlingsvarighet i modellen ble TTD fra CABOSUN anvendt. KM-kurvene fra studien ble parametrisert og framskrevet, og parametriske funksjoner ble testet; eksponentiell, Weibull, Gompertz, loglogistisk, lognormal og generalisert gamma. Antagelsen om proporsjonal hasard (PH) ble testet ved hjelp av statistiske tester, plott av skalerte Schoenfeld residualer og logkumulativ hasardsplott. Statistisk tilpasning

til de ulike parametriske funksjonene ble vurdert basert på AIC og BIC samt visuell tilpasning til KM data for PFS, OS og TTD data fra CABOSUN.

#### Totaloverlevelse (OS)

For OS var det tydelig avvik fra PH, og individuell kurvetilpasning for de to behandlingsarmene ble brukt. Kombinasjon av beste statistiske kurvetilpasning, visuell vurdering, validering av langtidsoverlevelse basert på eksterne data samt innspill fra britiske klinikere ble brukt i valg av kurve for OS (7). Best tilpassede kurve for kabozantinib var lognormal og for sunitinib Gompertz. IPSEN skriver at klinikerne de konsulterte mente lognormal funksjon viste urealistisk høyt langtidsoverlevelse hhv 10 % og 8 % for kabozantinib og sunitinib ved 10 år. IPSEN valgte derfor eksponentiell funksjon for ekstrapolering av OS for begge armer. I den helseøkonomiske modellen er det ikke mulig å velge ulike ekstrapoleringsfunksjoner for intervensjon og komparator armen.

#### Progresjonsfri overlevelse (PFS)

IPSEN mente det var tydelig avvik fra PH også for PFS og individuell kurvetilpasning ble brukt. Basert på de statistiske kriteriene var lognormal funksjon best tilpasset. I henhold til klinikere IPSEN konsulterte gav lognormal plausible langtidsestimater, og denne ble valgt for framskrivning av PFS.

#### Behandlingsvarighet (TTD)

TTD modellerer andelen pasienter som mottar behandling til enhver tid, og TTD data fra CABOSUN ble parametrisert og framskrevet individuelt for kabozantinib og sunitinib fordi PH antagelsen ikke holdt ifølge IPSEN. I henhold til de statistiske kriteriene var lognormal funksjon best tilpasset, og denne ble valgt for framskrivning av TTD.

#### **Legemiddelverkets vurdering**

I modellen er det mulig å velge mellom ulike funksjoner og den viser på en oversiktlig måte hva de ulike funksjonene estimerer med hensyn til median og gjennomsnitt for endepunktene, imidlertid må en velge samme funksjon for begge armer. Det manglet KM kurver i samme kurvediagram som de parametriske funksjonene for PFS, OS og TTD. På forespørsel ble dette levert i modellen for PFS. For OS og TTD ble dette ikke levert implementert i modellen, men kun som statiske figurer i innsendt skriftlig dokumentasjon.

#### Progresjonsfri overlevelse (PFS)

For PFS ble det vist en signifikant og klinisk relevant effekt i CABOSUN. Dataene er modne og ulike parametriske funksjoner gir små endringer i modellestimatene. Lognormal funksjon for parametrisering og ekstrapolering av PFS gir en liten overestimering av median for kabozantinib og sunitinib. Andel i live ved 12, 18 og 21 måneder fra studien og basert på lognormal funksjon i modellen er stort sett sammenfallende. Legemiddelverket mener lognormal funksjon er et plausibelt valg. Legemiddelverket mener imidlertid at framlagt dokumentasjon viser at antagelsen om PH er oppfylt og at felles parametrisering av de to armene kunne vært anvendt. Legemiddelverket har imidlertid ikke etterspurt dette og akseptert IPSENs valg for PFS. Endring av funksjoner for framskrivning av PFS har liten innvirkning på resultatet av den helseøkonomiske analysen.

### Totaloverlevelse (OS)

OS dataene fra CABOSUN hadde nådd median. I EPAR står følgende om effekten i forhold til OS:

*“Considering that PFS analyses showed an approximately 3 months improvement with cabozantinib compared with sunitinib, the median OS gain of 9 months is clearly overestimated. Taking into account the long time between progression and death, it is likely that non-protocol anticancer therapy (NPACT) has influenced the result. After progression, systemic NPACT was used by a similar proportion of subjects in each arm (57-58 %). Five patients (6 %) in the sunitinib arm received cabozantinib after progression. Based on this analysis, it may be concluded that cabozantinib does not have a detrimental effect on survival compared to sunitinib.”* [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/cabometyx-h-c-004163-ii-0005-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/cabometyx-h-c-004163-ii-0005-epar-assessment-report-variation_en.pdf)

Langtidsoverlevelse basert på data fra CABOSUN ansees derfor svært usikker og trolig overestimert. Studien inkluderte også et lavt antall pasienter hvilket medfører ytterligere usikkerhet spesielt fra tiden rundt median da sensureringen er svært høy herfra.

Ekspontiell funksjon i modellen til IPSEN estimerer langtidsoverlevelse på hhv 13 % og 21 % i live ved 5 år for sunitinib og kabozantinib. Basert på framlagt dokumentasjon sees tydelig avvik fra PH antagelsen. Ekspontiell funksjon er imidlertid ikke forenlig med avvik fra PH, og Legemiddelverket mener derfor denne ikke kan anvendes for framskrivning av OS i dette tilfellet.

I kurvediagrammet fra IPSEN ligger også inne en kurve for overlevelse fra studien til Ruiz-Moralez et al (2016). Studiene til Ruiz-Moralez et al (2016) og Motzer et al (2013) har begge undersøkt effekten av sunitinib og pazopanib hos tidligere ubehandlede RCC pasienter (7, 8). Begge studiene inkluderte imidlertid en betydelig andel pasienter (ca 25 %) i lavrisikogruppe (favorable). Pasienter i denne gruppen var ekskludert fra CABOSUN og hverken PFS eller OS estimerer vil være sammenliknbare da disse pasientene har en bedre prognose. Legemiddelverket har derfor lagt mindre vekt på disse studiene i valideringen av ekstrapoleringen.

KM kurvene fra CABOSUN møtes og divergerer igjen i perioden 18-20 måneder og dette er ikke mulig å replikere i en parametrisk funksjon. Årsakene til dette kurveforløpet er uklart og visuell tilpasning bør tillegges mindre vekt. Alle tilgjengelige kurver underestimerer median OS for kabozantinib, mens de treffer median for sunitinib bedre. Lognormal og logligistisk funksjon estimerer urimelig høy langtidsoverlevelse med i underkant av 10 % i live i begge armer ved 10 år. Legemiddelverket vurderer disse to som uegnet i dette tilfellet. Både Weibull og Gompertz estimerer rimelige anslag på langtidsoverlevelse, hhv 14 % for kabozantinib ved Weibullfunksjon og 16 % ved Gompertz funksjon ved 5 år. Endring mellom de to funksjonene gir imidlertid større utslag for sunitinib med 5-årsoverlevelse på hhv 9 % og 4 % med Weibull og Gompertz. Av disse to viser Gompertz best statistisk modelltilpasning til sunitinib-dataene med Weibull som nest beste tilpassede funksjon. For kabozantinib rangerer Weibull før Gompertz med hensyn til statistisk tilpasning. I modellen kan det se ut som at Gompertz kurve for sunitinib krysser PFS kurvene. For å unngå krysningsproblematikk velger Legemiddelverket derfor Weibullfunksjon for framskrivning av OS. Legemiddelverket har sett på en scenarioanalyse for OS med Gompertz i punkt 4.2.3.

Valg av funksjon for framskrivning av OS gir store utslag på resultatet av den helseøkonomiske analysen. Weibull gir en økning på om lag 100 000 NOK.

#### Behandlingsvarighet (TTD)

Dataene fra CABOSUN for TTD var nesten komplette for sunitinib og svært modne for kabozantinib. Framskrivning medfører derfor relativt sett mindre usikre estimater for TTD sammenliknet med OS. IPSEN mener PH antagelsen er brutt, men gitt framlagt dokumentasjon er ikke Legemiddelverket enig i dette. Felles parametrisering og framskrivning kunne vært brukt. Legemiddelverket har likevel valgt å godta dette. Med såpass modne data gir de ulike funksjonene svært små endringer i visuell tilpasning, men relativt store utslag på resultatet av den helseøkonomiske analysen (om lag  $\pm 50\ 000$  NOK) fordi behandlingkostnadene øker eller minker med lenger hhv kortere TTD. Legemiddelverket godtar IPSENS valg av lognormal funksjon for TTD. Det scenarioet som legemiddelverket mener er mest sannsynlig etableres med følgende parametrisering:

Legemiddelverket godtar

- Parametrisering og framskrivning av PFS med lognormal funksjon
- Parametrisering og framskrivning av TTD med lognormal funksjon

Legemiddelverket har endret

- Parametrisering og framskrivning av OS fra eksponentiell til Weibullfunksjon.

### **3.4.2 Bivirkninger**

#### **Innsendt klinisk dokumentasjon**

De vanligste alvorlige bivirkningene (grad 3 og 4) rapportert i CABOSUN forbundet med kabozantinib er: diare (10%), fatigue (tretthet) (6 %), kvalme (3 %), nedsatt appetitt (5%), hånd/fot-syndrom (PPES) (8%), hypertensjon (28 %), kvalme (3%), redusert vekt (4%) og stomatitt (5%).

#### **Innsendt modell**

I modellen legges det inn tap av livskvalitet (nyttetap) og kostnader for enkelte bivirkninger etter gjennomsnittlig forekomst i CABOSUN studien for både kabozantinib-armen og sunitinib-armen. Det er kun bivirkninger med en hyppighet i forekomst på over 5 % og som er behandlingstrengende og av grad 3 eller 4 som tas med i modellen.

#### **Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket mener at de inkluderte bivirkningene er relevante.

### **3.4.3 Helsenytt/helsetap**

#### **Innsendt dokumentasjon**

Det ble ikke samlet inn livskvalitetsdata i CABOSUN. Nytteverdiene som brukes for å beskrive livskvaliteten til pasientene i modellen henter IPSEN fra litterære kilder. Det er gjort et systematisk litteratursøk (SLR), og det ble identifisert seks mulige kilder til nytteverdier, se Tabell 8: Nytteverdier for

helsetilstandene PF og PD. Swinburn et al er valgt i IPSENs base case, men modellen åpner for valg mellom alle de resterende 5 litterære kildene. De 6 aktuelle litterære kildene ble alle identifisert som relevante i forhold til førstelinjebehandling av avansert eller metastatisk RCC. Modellen benytter seg av livskvalitetsverdier for de to helsetilstandene stabil sykdom og progrediert sykdom samt negative livskvalitetsverdier for forekomst av AE.

Tabell 8: Nytteverdier for helsetilstandene PFS og PD. Swinburn er valgt i IPSENs base case, men modellen åpner for valg mellom alle de resterende 5 kildene.

Utilities	Mean	Range ( $\pm$ SD)	Source
Progression free state	0.795	0.0176	Swinburn 2010 (UK)
Progressed state	0.355	0.0288	
Progression free state	0.73	0.011	Tivozanib NICE STA (UK)/ Motzer, 2013
Progressed state	0.65	0.019	
Progression free state	0.70	0.010	Pazopanib NICE STA (UK)
Progressed state	0.59	0.059	
Progression free state	0.78	0.011	Sunitinib NICE STA (UK)
Progressed state	0.70	0.013	
Progression free state	0.70	0.070	Miguel, 2014 (Portugal)
Progressed state	0.55	0.055	
Progression free state	0.76	0.076	Paz-Ares , 2010 (Spain) / Purmonen, 2008 (Finland)
Progressed state	0.73	0.073	
<b>Utility decrement due to AE</b>			
Total disutilities of AE for Cabozantinib	0.030	0.003	Swinburn 2010 (UK)
Total disutilities of AE for Sunitinib	0.028	0.003	
Total disutilities of AE for Pazopanib	0.026	0.003	

Abbreviations: AE: adverse events, SD: Standard deviation

IPSEN velger å bruke nytteverdiene fra Swinburn (14) da denne studien oppgir livskvalitets-/nytteverdier som knyttes opp mot helsetilstanden uavhengig av en bestemt type behandling. I følge IPSEN er dette en metode som har blitt foretrukket i tidligere metodevurderinger fra andre myndigheter, blant annet NICE. Swinburn er en britisk studie fra 2010 der forskere fra Oxford har undersøkt livskvaliteten ved metastatisk RCC via en time trade off (TTO) metode. Studien er vignette-basert og beskrivelser av helsetilstandene (vignettene) ble utviklet basert på en litteraturgjennomgang og inngående intervjuer med kliniske eksperter. Disse tilstandene ble ytterligere vurdert av nye klinikere og pasienter for å sikre deres gyldighet. Ett hundre medlemmer av den generelle britiske befolkningen verdsatte så den helserelaterte livskvaliteten ved ulike helsetilstander knyttet til metastatisk RCC og førstelinje behandling og nyttevektene blir målt direkte på denne populasjonen via en TTO-tilnærming. Livskvalitet ved følgende helsetilstander ble vurdert og gitt nytteverdi:

Tabell 9 Nyttverdier fra Swinburn studien.

Health state	Utility value	Confidence interval	
		Lower	Upper
Stable with no AE	0.795	0.761	0.830
Progressive	0.355	0.299	0.412
Stable with anaemia grade III	0.676	0.630	0.722
Stable with diarrhoea grade I/II	0.690	0.641	0.738
Stable with diarrhoea grade III	0.534	0.482	0.586
Stable with fatigue I/II	0.751	0.710	0.792
Stable with fatigue grade III	0.591	0.543	0.639
Stable with PPE grade III	0.469	0.414	0.524
Stable with mucositis grade I/II	0.726	0.681	0.771
Stable with mucositis grade III	0.526	0.476	0.575
Stable with nausea grade I/II	0.635	0.587	0.683
Stable with nausea III	0.540	0.486	0.593
Stable with hypertension grade III	0.642	0.594	0.690

Det legges inn nyttetapsverdier knyttet til bivirkninger av grad 3 eller 4 i modellen. Dette er stomatitt, anemi, lungeemboli, hypertensjon, forstyrrelser i leverenzymmer, smerte og hånd –og fotsyndrom (palmar-plantar syndrome), hovedsakelig med referanse til Swinburn.

I IPSENs hovedanalyse er ikke nytteverdiene aldersjustert. Det er ikke beskrevet nærmere hvorfor dette ikke er gjort.

### Legemiddelverkets vurdering

Det er en svakhet ved dokumentasjonsgrunnlaget at det ikke ble samlet inn livskvalitetsdata direkte i CABOSUN studien (10) (11). I mangel av slike data støtter Legemiddelverket IPSENs kompensierende strategi i form av systematisk litteratursøk. Ingen av de kildene IPSEN fant i litteratursøket er optimale i form av at alle forhold stemmer overens med CABOSUN studien. Flere av dem er gjort med en annen intervensjon, men med samme sykdomspopulasjon. Swinburn studien er ikke knyttet til noen spesiell intervensjon, men bruker den generelle populasjonen i UK for verdsetting av helsetilstandene. Imidlertid har Swinburn studien, som IPSEN har valgt å benytte, den svakheten at den ikke bruker informasjon fra pasienter som er direkte rammet av nyrecellekreft som kilde til informasjon om livskvalitet, hvilket er tilfelle med de andre relevante, litterære kildene lokalisert i SLR. Det er et avvik mellom nytteverdiene som ble funnet i Swinburn studien og de 5 andre relevante kildene. Særlig gjelder dette for nytteverdien for PD som er svært lav kontra det som oppgis i de andre kildene. Årsakene kan være mange. Det er vanskelig å direkte sammenligne nyttevekter som er samlet inn med ulike instrumenter. Det er også vanlig med forskjeller mellom pasientpopulasjon og den generelle populasjonen. Pasientpopulasjon verdsetter vanligvis helsetilstander noe bedre enn generelle populasjonen antatt fordi den generelle populasjonen ikke fullt ut klarer å sette seg inn i hvordan det er å være rammet og leve med en sykdom, hvordan man kan ha håp, mestring og grad av livskvalitet i en slik situasjon. Beskrivelsene av helsetilstandene kan også være mangelfulle og vanskeliggjør prosessen med å sette seg inn i en hypotetisk, ikke selvopplevd, tilstand (15, 16).

I den tidligere metodevurderingen av kabozantinib for bruk i andrelinjebehandling av metastatisk nyrecellekreft ble det benyttet EQ-5D-5L data direkte fra pivotalstudien METEOR (13). Disse resultatene samsvarer også bedre med de andre kildene enn den valgte Swinburn-studien. Trolig er det designet på Swinburn studien med bruk av TTO metode på den generelle befolkningen og verdsetting av helsetilstander beskrevet i vignetter som gjør at nytteverdiene fra denne studien synes å avvike fra nytteverdier som er satt basert på pasienter som er rammet av RCC.

Legemiddelverket velger å benytte nytteverdiene fra tivozanib-studien (Motzer 2013) (8) i sin hovedanalyse da disse synes mer troverdige for aktuelle pasientpopulasjon samt for å få konsistens i metodevurderingene for denne sykdommen. Tivozanib-studiens nytteverdier samsvarer bedre med de verdiene som ble brukt i metodevurderingene av kabozantinib andrelinje RCC enn Swinburn et al, og er basert på data fra pasienter i andrelinjebehandling av samme sykdom og ikke fra personer som ikke selv har erfaring med sykdommen som vurderes. Det er også denne kilden som er blitt benyttet av NICE i deres vurdering av kabozantinib i førstelinje til den aktuelle pasientgruppen. I tillegg samsvarer nytteverdiene fra tivozanib bedre med samtlige av de andre litterære kildene. Endring av kilde for nytteverdier har betydning for resultatet av den helseøkonomiske analysen, IKER øker med om lag 80 000 NOK.

Når det gjelder de negative nytteverdiene som legges inn for bivirkninger, har Legemiddelverket ikke vurdert disse verdiene nøye, men aksepterer IPSENs bruk av verdier i deres base case hentet fra Swinburn et al (14) da dette har svært liten påvirkning på resultatet av den helseøkonomiske analysen.

Legemiddelverket velger i samsvar med våre retningslinjer å aldersjustere nyttevektene.

## 4 ØKONOMISK ANALYSE

I den økonomiske analysen sammenlignes kabozantinib med sunitinib til behandling av pasienter med avansert nyrecellekarsinom i førstelinje. I analysen inngår beregninger av kostnader, leveår og kvalitetsjusterte leveår.

IPSEN henviser til systematisk litteratursøk for å identifisere relevante studier med helseøkonomiske analyser. Søkestrategi er ikke vedlagt, men det medfølger en publikasjon som omhandler dette litteratursøket(17).

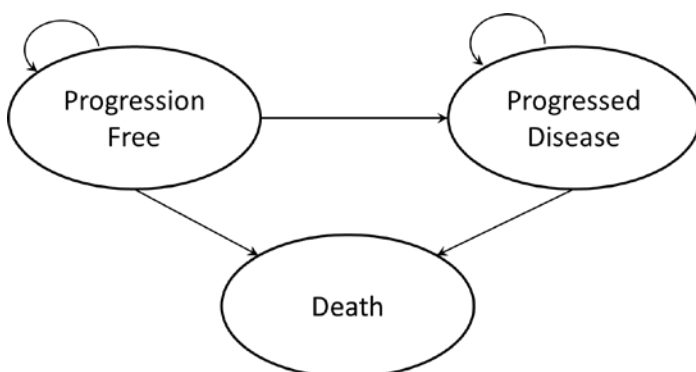
### 4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

#### Modellbeskrivelse

For å belyse kostnadseffektiviteten ved bruk av kabozantinib har firma levert en cost-utility-analyse (CUA). I analysen er det brukt en kohort-basert «partitioned survival»-modell. Modellen inkluderer tre gjensidig utelukkende helsestadier:

- PF (progresjonsfri sykdom)- der pasienten er i en stabil sykdomsfase og ikke er i en fase med aktiv progresjon av sykdommen.
- PD (progrediert sykdom)- her vil primær behandling være seponert og andre linje behandling kan initieres
- Død

Modellen går over 20 år i IPSENs hovedanalyse og har en sykluslengde på 1 uke. Hele populasjonen begynner ved modellens start i PF, hvor det forutsettes at pasienten får førstelinjebehandling. På slutten av hver ukes syklus kan populasjonen enten forbli i initialt stadium, eller gå over i et av de to andre stadiene. Død er modellert som et absorberende stadium.



Figur 5 Modellstruktur

I IPSENs modell er det distribusjonen av kohorten mellom de tre stadiene, per syklus, over hele tidshorisonten, som defineres av det kumulative arealet under kurven. Følgende formler for kumulative sannsynligheter for overlevelse benyttes:



$$PF=P(PFS)$$

$$Død=1-P(OS)$$

$$PD=P(OS)-P(PFS)$$

der OS er totaloverlevelse og PFS er progresjonsfri overlevelse. Overlevelseskurvene er parametrisert fra behandlingsstart og ekstrapolert utover oppfølgingsperioden i studien CABOSUN, og det er også mulig å velge å benytte data fra innlevert NMA på samme måte i modellen. NMA resultatene blir ikke benyttet i rapporten, for begrunnelse se punkt 1.4.3.

Til helsetilstandene PF og PD er det knyttet kostnader og nytteverdi (forventet helse relatert livskvalitet). Nytteverdier for tilstandene PF og PD er nærmere beskrevet i kapittel 3.4.3. Ved overgang til stadiet død er det modellert en engangskostnad knyttet til terminal behandling og pleie.

Behandling med kabozantinib (evt. komparator) gis kun i stadiet PF, ved overgang til PD begynner populasjonen på andrelinjebehandling. Andrelinjebehandlingen medfører kostnader i modellen, men er ikke gitt påvirkning på nytteverdier eller på overlevelse. Kostnadene til andrelinjebehandling er modellert som en engangskostnad ved overgang til PD.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Modellstrukturen er godt beskrevet i innlevert dokumentasjon. Etter Legemiddelverkets mening er den valgte strukturen hensiktsmessig for å belyse kostnadseffektiviteten av kabozantinib sammenlignet med sunitinib til behandling i førstelinje av pasienter med avansert eller metastatisk nyrecellekreft. Modellen er av en type som er brukt i flere tidligere metodevurderinger, spesielt innenfor vurdering av kreftlegemidler. Modellen er fleksibel med hensyn på at Legemiddelverket selv kan endre de fleste inputdata i modellen, men den er lite transparent. Beskrivelsen av input i modellen var noe sparsom, og Legemiddelverket måtte be om supplerende informasjon. I tillegg var det flere feil og mangler i modellen som resulterte i at firma leverte flere nye versjoner, senest i februar 2019. Legemiddelverket godtar den siste innleverte modellen.

#### **4.1.1 Analyseperspektiv**

Analysen er gjort i et helsetjeneste perspektiv. Det er kun kostnader direkte knyttet til sykdommen som er inkludert. Modellen har en tidshorisont på 20 år, og både kostnader og nytte diskonteres med 4 % i IPSENs hovedanalyse.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Diskonteringen følger Legemiddelverkets retningslinjer og godtas som den er. Tidsperspektivet på 20 år er kanskje noe langt. Langtidsoverlevelse for denne gruppen pasienter er usikker, prognosen er dårlig. Legemiddelverket har vurdert å sette ned tidshorisonten til 15 år. Dette har imidlertid lite å si for resultatet av den helseøkonomiske analysen, gitt Legemiddelverkets valg av parameterisering av kurver for totaloverlevelse (OS). Legemiddelverket aksepterer derfor IPSENs valg av 20 års tidshorisont og bruker dette i sin hovedanalyse.

#### 4.1.2 Kostnader (input data)

##### Innsendt dokumentasjon (input data)

Det lagt inn kostnader knyttet til de ulike helsetilstandene i modellen. Det er kun direkte kostnader som følge av sykdommen og ingen indirekte kostnader som inngår i innlevert helseøkonomisk analyse.

IPSEN tilstreber å tilpasse kostnadene til norske priser og ressursbruk i norsk klinisk praksis.

Ressursbruken er estimert på bakgrunn av konsultasjon med en norsk kliniker og prisene er hentet fra ulike, fortrinnsvis norske, kilder. Alle legemiddelkostnadene er basert på maks AUP (eks mva) og er hentet fra Legemiddelverkets nettsider. For oversikt over kilder og priser brukt i modellen, se tabeller nedenfor.

For stadiet for progresjonsfri sykdom (PF) tilkommer det kostnader for medisinsk monitorering og oppfølging av sykdommen, inkludert legemiddelkostnader for behandling med kabozantinib eller sunitinib, samt behandling av grad 3 og 4 bivirkninger.

I stadiet progredierte sykdom (PD) vil førstelinjebehandlingen seponeres, og det tilkommer kostnader for andrelinjebehandling. Kostnader til medisinsk oppfølging og monitorering fortsetter også å påløpe i dette stadiet. Kostnader ved død modelleres som en enkeltkostnad ved overgang til stadiet død.

##### Kostnad legemiddelbehandling førstelinje:

Modelleres med svinn. Det er brukt priser fra Legemiddelverkets nettsider i IPSENs hovedanalyse.

Førstelinje kostnader per pasient i AUP eks mva per januar 2019:

Tabell 10 Legemiddelkostnader førstelinjebehandling, priser i AUP eks mva:

Legemiddel	Tablet dose/vial (mg)	Kostnad per pakke (NOK)	Tabletter per pakke	Daglig dose (mg)	Dose intensitet (%)	Administrasjons-kostnader (NOK)	Kostnad per dag (NOK)
Kabozantinib	20/40/60	58 018,08	30	60	93,3	N/A	1934
Sunitinib	50	42 274,08	28	50	87,4	N/A	1409,14

##### Kostnad legemiddelbehandling andre linje:

I hovedanalysen til IPSEN legges det inn mange valgmuligheter i forhold til etterfølgende behandling.

Fordeling av markedsandeler mellom alternativene er basert på anslag fra en norsk klinisk ekspert som IPSEN har konsultert.

Tabell 11 Foredling av markedsandeler for andrelinjebehandling i IPSENs hovedanalyse.

After progression of	Axitinib	Pazopanib	Sunitinib	Temsirrolimus	Nivolumab	Everolimus	Sorafenib	Bevacizumab	Cabozantinib	Interferon	BSC
Cabozantinib (Cabometyx)	1%	25%	25%	0%	30%	1%	1%	0%	1%	1%	15%
Sunitinib (Sutent®)	5%	0%	0%	0%	38%	0%	5%	0%	38%	0%	15%
Pazopanib (Votrient®)	5%	0%	0%	0%	38%	0%	5%	0%	38%	0%	15%

Legemiddelkostnadene til behandlingen etter progresjon modelleres med svinn. Det er brukt priser fra Legemiddelverkets nettsider i IPSENs hovedanalyse. Legemiddelverket har oppdatert prisene i tabellen og modellen per januar 2019, samt i samarbeide med IPSEN rettet opp enkelte småfeil i de opprinnelig innleverte legemiddelkostnadene. Prisene oppgis i maks AUP eks mva.

Tabell 12 Legemiddelkostnader andrelinjebehandling. Priser i AUP eks mva:

Legemiddel	Tablet dose/vial (mg)	Kostnad per pakke (NOK)	Tabletter per pakke	Daglig dose (mg)	Dose intensitet (%)	Administrasjons-kostnader (NOK)	Daily cost (NOK) legemiddel
Cabozantinib	20/40/60	58 018,08	30	20/40/60	93,3	N/A	1934,00
Everolimus	10	28 680,16	30	10	83.9	N/A	956,01
Axitinib	5	33 531,68	56	10	102.0	N/A	1197,56
Sorafenib	200	29 671,76	112	800	80.1	N/A	1059,70
Sunitinib	50	42 274,08	28	50	87,4	N/A	1409,14
Pazopanib	200	21 027,76	90	800	86,0	N/A	934,57
Nivolumab	10mg/ml	25716,64	240mg	240 mg hver 2 uke	98,0	1356,00 hver 2 uke	1836,90

Kostnader for monitorering og oppfølging av sykdommen, kostnader fordelt per helsetilstand:

Kostnadene for hver enhet er multiplisert med en ressursbruk estimert av kliniker.

Helsetilstand	Type ressurs	Frekvens	Kostnad per enhet (NOK)	Kilde
Progresjons fri sykdom	CT scan	1 every 12 weeks	1865	Unilabs prislister Bergen
	Blodprøve	1 every 4 weeks	302	Den norske legeforening 2018. Anbefalt I Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase (Enhetskostnadsdatabase)). Kostnaden har blitt multiplisert med to for å simulere årlig per capita refusjon mottatt for listepasienter. Inkludert 30 min sykepleietid for telefonsvar.
	Spesialist-konsultasjon ved behandlingsstart	1 initiell konsultasjon	1329,30	Gjennomsnittlig kostnad for: Den norske legeforening 2015 3ad Konsultasjon med spesialist (Anbefalt I Enhetskostnadsdatabasen) Kostnaden har blitt ganget med to for å simulere årlig per capita refusjon mottatt for listepasienter. Inflasjonsjustert til 2017 verdi. (Onkolog ved første besøk).
	Spesialist-konsultasjon oppfølging	1 every 2 weeks	844,65	Gjennomsnittlig kostnad for: Den norske legeforening 2015 3ad Konsultasjon med spesialist (Anbefalt I Enhetskostnadsdatabasen) Kostnaden har blitt ganget med to for å simulere årlig per capita refusjon mottatt for listepasienter. Inflasjonsjustert til 2017 verdi. Og sykepleier fra gjennomsnittlig lønn for arbeidere i helse og omsorgssektoren, tall fra SSB.
Progresdiert sykdom	CT scan	1 every 12 weeks	1865	Som over
	Blodprøve	1 every 4 weeks	302	Som over
	Spesialist-konsultasjon oppfølging	1 every 2 weeks	844,65	Som over
Død	Kostnader ved livets slutt palliativ dagbehandling i 4 uker.	Enkeltkostnad legges til en gang ved overgang til død	120 382	DRG 959W Palliativ dagbehandling i regi av palliativt senter 0,099. DRG palliative treatment 0.099*43428 . Kostnaden er ganget med 28 for 4 uker sykklus.

Bivirkningskostnader:

Bivirkninger modelleres med utgangspunkt i den forekomsten som ble observert i CABOSUN studien for både kabozantinib-armen og sunitinib-armen. Det legges inn kostnader for de mest vanlige, forekomst over 5 %, grad 3 og 4 behandlingstrengende bivirkninger i modellen. De vanligste bivirkningene i kabozantinib-armen var hypertensjon, diaré, hypofosfatemi, PPES, tretthet, redusert appetitt og stomatitt. De vanligste behandlingsrelaterte bivirkningene til sunitinib var hypertensjon, tretthet, redusert antall blodplater og diaré.

Bivirkninger blir i modellen inkludert som en engangskostnad som legges til i første syklus. Det finnes ikke kliniske data om varighetene av de enkelte bivirkningene og IPSEN har derfor antatt at bivirkningene varer i 4 uker.

Kostnadene for de enkelte bivirkningene blir multiplisert med en gjennomsnittlig forekomst per pasient. Gjennomsnittlig antall episoder per pasient er satt lik i begge behandlingsarmer (uavhengig av behandling) til 1,429 per pasient per AE.

Tabell 13 Kostnader i forbindelse med bivirkninger

Adverse Event	Cost (NOK)*	Treatment of AE	Source
Anaemia	4864	Intervju med klinisk ekspert 2018	DRG 816P Transfusjon
Hypertension	100	Intervju med klinisk ekspert 2018	Legemiddelbehandling, priser fra legemiddelverket.no
Emboli	2421	Intervju med klinisk ekspert 2018	DRG 78
Økning I ALT	4734	Intervju med klinisk ekspert 2018	DRG206 Leversykdom
Økning I amylase	4734	Intervju med klinisk ekspert 2018	DRG206 Leversykdom
Økning I AST	4734	Intervju med klinisk ekspert 2018	DRG206 Leversykdom
Pain	211	Intervju med klinisk ekspert 2018	Legemiddelbehandling, priser fra legemiddelverket.no
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome (PPES)	490	Intervju med klinisk ekspert 2018	Legemiddelbehandling, priser fra legemiddelverket.no og konsultasjon med sykepleier takst Enhetskostnadsdatabasen
Stomatitt	43	Intervju med klinisk ekspert 2018	Munnvask klorhexidin, pris fra apotek 1.no

Kostnader ved død:

IPSEN estimerer engangskostnaden ved død til 120 382 NOK med kilde i DRG kodeverket 959W Palliativ dagbehandling i regi av palliativt senter og bruker dette som proxy for behandling ved livets slutt. DRG palliativ behandling = 0.099\*43428 NOK (DGR vekten 2018 verdi). Denne kostnaden blir multiplisert med 28 da IPSEN antar at den palliative fasen varer i 4 uker.

**Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket mener at det er relevante kostnadspunkter som er lagt til i de ulike helsetilstandene. Legemiddelprisene har stor betydning for resultatene av den helseøkonomiske analysen. Flere av

legemidlene har LIS-priser, inkludert kabozantinib. Legemiddelverket har derfor også beregnet et scenario med LIS- legemiddelprisene.

Tabell 14 Legemiddelkostnader med LIS-priser eks mva.

Legemiddel	Tablet dose/vial (mg)	Kostnad per pakke* (NOK)	Tabletter per pakke	Daglig dose (mg)	Dose intensitet (%)	Administrasjons-kostnader (NOK)	Daily cost (NOK) Legemiddel
Cabozantinib	20/40/60	████	30	20/40/60	93,3	N/A	████
Everolimus	10	████	30	10	83.9	N/A	████
Axitinib	5	████	56	10	102.0	N/A	████
Sorafenib	200	████	112	800	80.1	N/A	████
Sunitinib	50	████	28	50	87,4	N/A	████
Pazopanib	200	████	90	800	86,0	N/A	████
Nivolumab	10mg/ml	████	240mg	240 mg hver 2 uke	98,0	1356,00 hver 2 uke	████

Etterfølgende behandling til aktuell pasientgruppe vil ifølge retningslinjer og norske klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med, avhenge av klinisk situasjon og biologi. I februar 2017 ble nivolumab (Opdivo) godkjent som andrelinjebehandling til pasienter med avansert nyrecellekarsinom. Majoriteten av pasientene som progredierer på en TKI vil i dag i norsk klinisk praksis få en annen TKI eller nivolumab i andrelinje ifølge norske klinikere. Kabozantinib har vunnet gjeldende anbudskonkurranse, og er derfor den behandlingen som vil gis majoriteten av pasientene i andrelinje i dag. I de europeiske retningslinjene foreslås nivolumab i andrelinje etter progresjon på en TKI (3). Den fordelingen av etterfølgende behandling som estimeres i den innsendte dokumentasjonen avviker dermed på dette området fra det vi kan forvente i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket endrer med bakgrunn i dette på fordelingen av etterfølgende behandling i sin hovedanalyse til den fordelingen som presenteres i tabellen nedenfor.

Tabell 15 Fordeling av etterfølgende behandling i Legemiddelverkets hovedanalyse

Etter progresjon	Axitinib	Pazopanib	Sunitinib	Nivolumab	Sorafenib	Kabozantinib	BSC
Cabozantinib	0%	20%	20%	44%	1%	0%	15%
Sunitinib	0%	0%	0%	33%	1%	51%	15%
Pazopanib	0%	0%	0%	33%	1%	51%	15%

Denne endringen i fordelingen av markedsandeler i etterfølgende behandling øker IKER med i underkant av 80 000 NOK.

Når det gjelder de andre kostnadene har ikke Legemiddelverket gått nøyere inn i disse da de har liten påvirkning på den helseøkonomiske analysen.

Legemiddelverket aksepterer disse som de er i innlevert dokumentasjon, men de er ikke validert til bruk i andre metodevurderinger.

## 4.2 RESULTATER

### 4.2.1 Firmaets hovedanalyse

Tabell 16: *Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår.*

	Kabozantinib	Sunitinib	Differanse
Totale kostnader	1 063 100	631 144	431 956
Totale QALYs	1,633	1,117	0,516
Totale leveår	2,916	2,273	0,643
Merkostnad per vunnet QALY			837 147
Merkostnad per vunnet leveår			672 239

### 4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

Basert på Legemiddelverkets kritiske vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i IPSENs analyse bortsett fra følgende:

- *Legemiddelverket endrer parametrisering og framskrivning av OS fra eksponentiell til Weibullfunksjon 3.4.1*
- *Legemiddelverket velger å benytte nytteverdiene fra tivozanib-studien (8) for PF og PD, se kapittel 3.4.3.*
- *Legemiddelverket velger i samsvar med våre retningslinjer å aldersjustere nyttevekten, se kapittel 3.4.3.*
- *Legemiddelverket endrer fordelingen av markedsandeler for etterfølgende behandling, se kapittel 4.1.2.*
- *Legemiddelverket endrer kostnaden for bivirkningen lungeemboli, se kapittel 4.1.2.*
- *Legemiddelkostnader er oppdatert til 2019 pris*

Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse:

Tabell 17: *Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår maks AUP eks mva, diskonterte tall.*

	Kabozantinib	Sunitinib	Differanse
Totale kostnader	1 067 255	655 776	450 479
Totale QALYs	1,756	1,437	0,319
Totale leveår			
Merkostnad per vunnet QALY			1 410 541
Merkostnad per vunnet leveår			1 072 032

Ettersom flere av legemidlene som benyttes i den økonomiske modellen er i LIS-anbud har Legemiddelverket også sett på et scenario som viser Legemiddelverkets hovedanalyse med rabatterte priser for alle aktuelle legemidler (LIS AUP eks mva):

Tabell 18: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår med LIS AUP eks mva, diskonterte tall.

	Kabozantinib	Sunitinib	Differanse
Totale kostnader	████████	████████	████████
Totale QALYs Totale leveår	1,756	1,437	0,319
Merkostnad per vunnet QALY Merkostnad per vunnet leveår			████████ ████████

#### 4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Legemiddelverket har utført noen enkle sensitivitets- og scenarioanalyser med utgangspunkt i Legemiddelverkets hovedscenario der merkostnad per QALY er 1 410 541 NOK og ██████████ med LIS priser.

Parametrisering:

Parametrisering av OS med Gompertz istedenfor Weibull gir en ICER på 1 009 378 NOK med max AUP og ██████████ NOK med LIS priser begge uten mva, for nærmere utdyping av parametrisering se kapittel 3.4.1. Legemiddelverket mener jamfør tidligere diskusjon at parametrisering med Gompertz gir et lite sannsynlig forløp.

Etterfølgendebehandling:

Det er knyttet stor usikkerhet til den estimerte fordelingen av etterfølgende behandling (andrelinje). Valg av andrelinjebehandling vil kunne påvirkes av flere faktorer, først og fremst av pasientenes kliniske situasjon og biologi, men også av LIS anbud, og om eventuelt nye behandlinger kommer på markedet innenfor terapiområdet. Legemiddelverket har sett på ulike scenarioer for fordeling av etterfølgende behandling og ser at dette påvirker IKER. Tabell 19 illustrerer et scenario der flere pasienter enn i Legemiddelverkets hovedanalyse får nivolumab i andrelinje. ICER i dette scenarioet er om lag 12 000 NOK lavere med maks. AUP uten mva.

Tabell 19 Andelen pasienter som får nivolumab i andrelinje økes.

Etter progresjon	Axitinib	Pazopanib	Sunitinib	Nivolumab	Sorafenib	Kabo- zantinib	BSC
Cabozantinib	0%	14%	15%	55%	1%	0%	15%
Sunitinib	0%	0%	0%	55%	1%	29%	15%
Pazopanib	0%	0%	0%	55%	1%	29%	15%



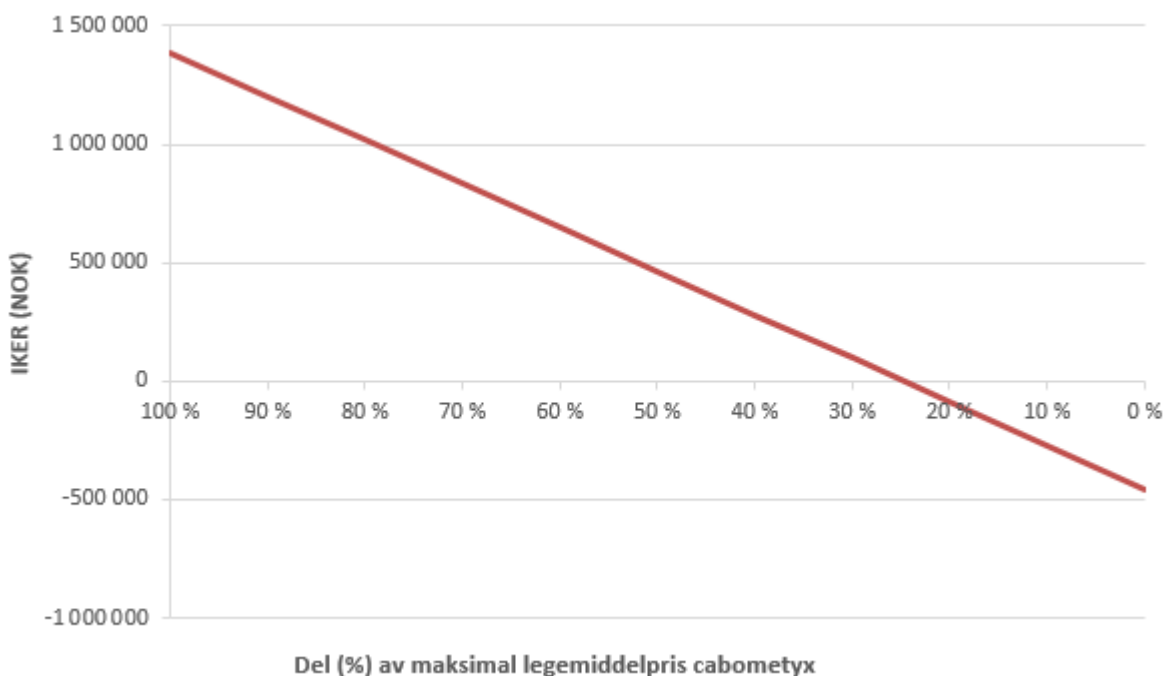
I følge norske klinikere vil majoriteten av pasientene som progredierer på en TKI i norsk klinisk praksis i dag få en ny TKI eller nivolumab i andrelinje. Legemiddelverket har antatt i sitt hovedscenario at en andel av pasientene på henholdsvis 44 % og 33 % vil få nivolumab i andrelinje, mens majoriteten av pasientene som får sunitinib eller pazopanib i førstelinje vil få kabozantinib i andrelinje da dette følger anbefalinger basert på LIS anbud.

Livskvalitetsvekter:

I modellen er det mulig å velge flere forskjellige livskvalitetsvekter fra ulike litterære kilder. Firma valgte Swinburns nyttevekter i sitt base case. Disse er utarbeidet ved hjelp av TTO undersøkelse i en normal befolkning som ikke er rammet av aktuell sykdom. I alle de resterende kildene er det målt livskvalitetsvekter i en sykdomsspesifikk populasjon, det vil si det er brukt pasienter som er rammet av nyrekreft som kilde, men disse er knyttet opp mot en spesifikk behandling som ikke er den samme som vurderes her. Bruk av samtlige av de andre kildene gir en økning i ICER i forhold til firmaets base case som fører til at ICER blir liggende rundt det som er Legemiddelverket hovedscenario. For diskusjon rundt nyttevekter se punkt 3.4.3.

Rabatt på legemiddelkostnad:

Kostnad per QALY ved ulike rabattnivåer på legemiddelprisen presenteres i figuren under.



Figur 6: IKER ved forskjellige nivåer av rabatt på legemiddelpris ift. legemiddelpris fra Legemiddelverkets hovedanalyse

Enveis sensitivitetsanalyser indikerer at følgende parametere betyr mest for modellresultatene:

- Parametriseringen av OS.

- Valg av livskvalitetsvekter.
- Legemiddelkostnaden for både første og andre linjes behandling (legemiddelpris).
- Andelen av pasienter som behandles med kabozantinib og nivolumab i senere behandlingslinjer.

#### 4.2.4 Oppsummering inkrementell kostnadseffektivitets ratio

I hovedanalysen til Legemiddelverket er merkostnad for kabozantinib sammenlignet med sunitinib:

- Om lag 1,4 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser oppgitt i maks AUP eks. mva.
- Om lag [REDACTED] vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med en prisrabatt for kabozantinib og andre legemidler i modellen der dette er aktuelt, gitt gjennom LIS oppgitt i NOK eks mva.
- Om lag 1 million NOK per vunnet leveår med dagens legemiddelpriser oppgitt i maks AUP eks mva
- Om lag [REDACTED] per vunnet leveår med en prisrabatt for kabozantinib og andre legemidler i modellen der dette er aktuelt, gitt gjennom LIS oppgitt i NOK eks mva.

## 5 BUDSJETTKONSEKVENSER

---

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er beregnet. En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene. For mer informasjon om forutsetningene som er lagt til grunn for budsjettberegningene, se Appendiks 2: Budsjettberegninger.

### Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Cabometyx (kabozantinib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 52 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret med maks AUP legemiddelpriser. Med basis i legemiddelpriser fra LIS AUP inkl mva vil dette reduseres til omlag [REDACTED] NOK. Budsjettberegningene er usikre og forenkede.

Både intervensjon og komparator er oral behandling, og monitorering og oppfølging av sykdommen vil være lik i begge armer. Legemiddelverket legger derfor ikke til grunn at det vil tilkomme noen ytterligere kostnader foruten legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenestens budsjett ved en eventuell innføring av kabozantinib til første linje behandling av avansert nyrecellekreft.

## 6 OPPSUMMERING

---

Legemiddelverket mener at det er dokumentert at kabozantinib brukt som førstelinjebehandling for behandlingsnaive pasienter med nyrecellekarsinom og intermediaær til dårlig prognose, har bedre effekt på PFS sammenlignet med sunitinib. Samtidig vurderer Legemiddelverket at effekten er tilsvarende bedre når kabozantinib sammenlignes med pazopanib. Kabozantinib kan således være et alternativ til dagens standard behandling til denne gruppen pasienter.

Legemiddelverket har vurdert nytte og ressursbruk ved behandling med kabozantinib sammenlignet med sunitinib basert på data fra CABOSUN studien. CABOSUN var en fase II studie og var i utgangspunktet ikke planlagt til regulatoriske formål for denne indikasjonen. Studien viste lovende resultater for en pasientgruppe med dårlig prognose og kabozantinib fikk derfor sin markedsføringstillatelse for denne indikasjonen basert på CABOSUN studien. Enkelte endepunkter ble vurdert retrospektivt da de ikke var planlagt vurderte i fase II studien, dette gjelder blant annet for OS, sikkerhet og objektiv responsrate. Det er usikkerhet knyttet til relativ effekt av kabozantinib ift sunitinib for OS og dermed til OS-estimaten benyttet i den helseøkonomiske modellen. Legemiddelverket har forsøkt å kompensere for dette ved sensitivitetssanalyser og i framskrivningen av overlevelsesdata.

Det finnes heller ikke data for valg av etterfølgende behandling i CABOSUN studien, og den etterfølgende behandlingen i innlevert dokumentasjon ble derfor modellert basert på kliniker-estimert av fordeling av pasientene til de ulike typer etterfølgende behandlinger. Legemiddelverket endret denne fordelingen da det etter Legemiddelverkets oppfatning var avvik mellom klinisk praksis i Norge og den fordelingen av etterfølgende behandling som IPSEN hadde estimert. Fordelingen av etterfølgende behandling i Legemiddelverkets hovedscenario baseres hovedsakelig på konsultasjon med klinikere og gjeldende LIS anbud. Det er viktig å merke seg at behandlingsmulighetene innenfor terapiområdet er i hurtig forandring.

CABOSUN studien hadde ikke data for livskvalitet, og dette måtte hentes fra publisert litteratur. Legemiddelverket valgte her å endre kilde i forhold til det IPSEN hadde valgt. Swinburn et al (14), som var IPSENs valg, var en ikke behandlingsspesifikk livskvalitetsstudie og baserte seg på den generelle britiske befolkningens preferanser. Dette er vanligvis en fordel, men i dette tilfelle var det stort avvik mellom verdiene i denne studien og flere av de andre livskvalitetsstudiene utført på relevant pasientgruppe. Legemiddelverket har derfor valgt å benytte verdier fra tivozanib-studien (8). For nærmere begrunnelse for valg av nytteverdier, se kapittel 3.4.3.

Legemiddelverket vurderer at avansert nyrecellekarsinom er en alvorlig sykdom og har estimert et absolutt prognosetap på 14,3 QALY.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger, og estimerer at å behandle aktuelle pasienter med Cabometyx (kabozantinib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 52 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret med maks AUP legemiddelpriser. Med basis i legemiddelpriser fra LIS AUP inkl mva vil dette reduseres til omlag ██████████ NOK. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Flere nye behandlingsalternativer er til vurdering og økt bruk av immunterapi, bruk av kabozantinib i andre og tredje behandlingslinje og ulike behandlingskombinasjoner vil ha innflytelse på estimert budsjett i år 2024 (femte budsjettår).

## REFERANSER

---

1. Legemiddelverk S. Preparatomtale Cabometyx (kabozantinib) 2016 [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_no.pdf)].
2. Krefregisteret. Cancer in Norway 2016 [Available from: <https://www.krefregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2016/cin-2106.pdf>].
3. Urology EAo. Guideline Renal Cell Carcinoma 2018 [Available from: <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>].
4. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av nyrecellekreft 2015 [Available from: <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/685/Nyrekreft-handlingsprogram-med-retningslinjer-IS-2364.pdf>].
5. Onkolex. Nyrekreft [Available from: <http://oncolex.no/Nyre?lg=print>].
6. Atkins MB, Tannir NM. Current and emerging therapies for first-line treatment of metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Cancer Treat Rev.* 2018;70:127-37.
7. Ruiz-Morales JM, Swierkowski M, Wells JC, Fracon AP, Pasini F, Donskov F, et al. First-line sunitinib versus pazopanib in metastatic renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990).* 2016;65:102-8.
8. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine.* 2013;369(8):722-31.
9. Legemiddelverk S. Preparatomtale Sutent 2006 [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sutent-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sutent-epar-product-information_no.pdf)].
10. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, Hahn O, Michaelson MD, Walsh MK, et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol.* 2017;35(6):591-7.
11. Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, Sanford B, Michaelson MD, Hahn O, et al. Corrigendum to 'Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update' [*Eur J Cancer* 94 (May 2018) 115-125]. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990).* 2018;103:287.
12. Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, Sanford B, Michaelson MD, Hahn O, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990).* 2018;94:115-25.
13. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):917-27.

14. Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, Choueiri TK, Cella D, Neary MP. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. *Current medical research and opinion*. 2010;26(5):1091-6.
15. Gandhi M, San Tan R, Ng R, Choo SP, Chia WK, Toh CK, et al. Comparison of health state values derived from patients and individuals from the general population. 2017;26(12):3353-63.
16. Peeters Y, Stiggelbout AMJViH. Health state valuations of patients and the general public analytically compared: a meta-analytical comparison of patient and population health state utilities. 2010;13(2):306-9.
17. Schmidt E, Lister J, Neumann M, Wiecek W, Fu S, Vataire A-L, et al. Cabozantinib versus standard-of-care comparators in the treatment of advanced/metastatic renal cell carcinoma in treatment-naive patients: a systematic review and network meta-analysis. *Targeted oncology*. 2018;13(2):205-16.

## APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

---

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling med sunitinib.

Legemiddelverkets 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 basert på informasjon fra kliniske eksperter samt Kreftregisteret (2) og innlevert dokumentasjon fra IPSEN.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette  $QALY_{SA}$ . Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2016) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre<sup>2</sup>. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. I påvente av gode norske data har vi brukt svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Sun et al (2012)<sup>3</sup> og Burström et al (2001)<sup>4</sup>. Tabell 21 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over. I dette tilfelle vil det ved 65 års alder være en gjennomsnittlig forventet 15,8 år kvalitetsjusterte gjenværende leveår.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette  $P_A$ . Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen. Dette tallet er usdiskontert 1,516 QALY.
- 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)  $APT = QALY_{SA} - P_A$

---

<sup>2</sup> SSB. *Dødelighetstabeller, 2016*. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode/aar/2017-03-09?fane=tabell&sort=nummer&tabell=297661>

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research*. 2001;10(7):621-35.



Tabell 20: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	65 år
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY <sub>SA</sub>	15,8
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P <sub>A</sub>	1,516
<b>Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)</b>	<b>APT</b>	<b>14,28</b>

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på 14,3 QALY.

#### Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå (2016) og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

I påvente av gode norske tall, er det brukt livskvalitetsvekter fra to svenske studier (Burstrøm et al (2001) og Sun et al (2012)). I studiene kombineres svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, Dolan et al (1997)<sup>5</sup>.

Livskvalitetsvektene for aldersgruppene 21-73 år er hentet fra Sun et al (2012), som er den nyeste av de to svenske studiene samtidig som den har flest respondenter. I denne publikasjonen er ikke livskvalitetsvekter for de andre aldersgruppene presentert. For aldersgruppen 0-20 år har vi antatt at livskvalitetsvektene er noe høyere enn for aldersgruppen 20-33 år, vi har satt den lik 0,89.

For å få noenlunde jevnstore aldersintervaller har vi etablert en aldersgruppe 74-88 år basert på data fra Burstrøm et al (2001). For denne gruppen har vi beregnet et forenklet veid snitt som gir en livskvalitet på 0,76 (avrundet). Snittberegningen er basert på følgende: For aldersgruppen 74-79 år antar vi en livskvalitet lik 0,79 basert på Burstrøm et al (2001). For aldersgruppen 80-88 år henter vi en livskvalitetsvekt lik 0,74 fra Burstrøm et al (2001).

Dette gir et fall fra 0,80 til 0,76 fra aldersgruppen 55-73 til 74-88 år. Vi antar et tilsvarende (relativt) fall fra aldersgruppen 74-88 år til siste aldergruppe 89-105 år, noe som gir en vekt på ca. 0,72 for denne aldersgruppen.

<sup>5</sup> Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.

Tabell 21: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

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

## APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER

### A.1.2 Estimert av antall pasienter som er aktuelle for behandling

I innlevert dokumentasjon anslås i budsjettberegningene at det vil være rundt 200 pasienter årlig som blir behandlet for lokal avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom (RCC) i 1. linje. IPSEN bruker salgstall fra IMS som hovedkilde i sine budsjettberegninger. Dette tallet støttes også av norske klinikere og av tall fra Kreftregisteret og Helsedirektoratet (2, 4). Legemiddelverket har derfor tatt utgangspunkt i tallet på 202 pasienter årlig, angitt av IPSEN, i budsjettberegningene.

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Cabometyx (kabozantinib), samt antall pasienter som forventes å bli behandlet med konkurrerende legemidler i de første fem årene, presenteres i tabell 1.

Dette gjelder for situasjonen der Cabometyx besluttes å tas i bruk. Dersom Cabometyx ikke blir tatt i bruk, er antall pasienter som anslått i tabell 2. Legemiddelverket benytter også her fordelingen av markedsandeler etter IPSENS forslag da dette samsvarer nokså godt med anslag fra norske klinikere.

Legemiddelkostnadene er oppdatert til dagens gjeldende priser per januar 2019 (maks AUP inkl. mva).

Tabell 1: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Cabometyx og konkurrerende legemidler over den neste femårs-perioden – dersom Cabometyx tas i bruk. Det antas et stabilt pasientgrunnlag.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Kabozantinib (Cabometyx) (legemidlet vi vurderer)	50	100	136	140	140
Sunitininb (Sutent) Konkurrerende legemiddel 1	93	68	40	36	36
Pazopanib (Votrient) Konkurrerende legemiddel 2	59	34	26	26	26

Tabell 2: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Cabometyx og konkurrerende legemidler den neste femårs-perioden – dersom Cabometyx IKKE tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Kabozantinib (Cabometyx) (legemidlet vi vurderer)	0	0	0	0	0
Sunitininb (Sutent) Konkurrerende legemiddel 1	122	122	122	122	122
Pazopanib (Votrient) Konkurrerende legemiddel 2	80	80	80	80	80

### A.1.3 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

For legemiddelkostnadene beregner Legemiddelverket to scenarier, et basert på maks AUP og et med LIS priser, begge inkludert mva. For å få samsvar med den helseøkonomiske modellen og budsjettet, estimeres det at alle pasientene får den dosen som brukes i modellen justert med den doseintensitet som benyttes i modellen.

Utgifter per pasient for behandling med Cabometyx 60 mg daglig; 30 stk à 60 mg per pakke.

Behandlingsvarighet 10,6 måneder, doseintensitet 93,3 %:

- Basert på maks AUP inkl mva (V.nr 111502):  $(72522,6 \times 10,6) \times 93,3 \% = 717234$  NOK
- Basert på LIS-pris inkl mva (v.nr 111502): [REDACTED]

Utgifter per pasient for behandling med Sutent 50 mg daglig i 4 uker, deretter 2 uker hvile; 30 stk per pakke. Behandlingsvarighet 10,6 måneder, doseintensitet 87,4 %:

- Basert på maks AUP inkl mva (v.nr 036351):  $(52843 \times 8) \times 87,4 \% = 369476$  NOK
- Basert på LIS-pris inkl mva (v.nr 036351): [REDACTED]

Utgifter per pasient for behandling med Votrient 800 mg daglig; 60 stk à 400 mg per pakke.

Behandlingsvarighet 10,6 måneder, doseintensitet 86 %:

- Basert på maks AUP inkl mva (v.nr 093083):  $(34986,1 \times 10,6) \times 86 \% = 318933$  NOK
- Basert på konfidensiell LIS-pris inkl mva (v.nr 093083): [REDACTED]

Tabell 3: Legemiddelutgifter per pasient per år – dersom Cabometyx blir tatt i bruk priser oppgitt i maks. AUP inkl. mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Kabozantinib (Cabometyx), legemiddelutgifter	35 861 700	71 723 401	97 543 825	100 412 761	100 412 761
Sunitininb (Sutent), legemiddelutgifter	34 361 218	25 124 331	14 779 018	13 301 117	13 301 117
Pazopanib (Votrient), legemiddelutgifter	18 817 064	10 843 732	8 292 265	8 292 265	8 292 265

Tabell 4: Legemiddelutgifter per pasient per år – dersom Cabometyx IKKE blir tatt i bruk priser oppgitt i maks. AUP inkl. mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Sunitininb (Sutent), legemiddelutgifter for kohorten som starter behandlingen i år 1	43 598 104	43 598 104	43 598 104	43 598 104	43 598 104
Pazopanib (Votrient) legemiddelutgifter for kohorten som starter behandlingen i år 2	26 790 396	26 790 396	26 790 396	26 790 396	26 790 396

### Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i tabell 5. ved maks. AUP inkl. Mva.

Tabell 5: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Cabometyx ved aktuell indikasjon.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Kabozantinib (Cabometyx), får refusjon	89 039 982	107 691 464	120 615 109	122 006 143	122 006 143
Kabozantinib (Cabometyx), ikke refundert	70 388 500	70 388 500	70 388 500	70 388 500	70 388 500
<b>Budsjettvirkning av anbefaling</b>	<b>18 651 482</b>	<b>37 302 964</b>	<b>50 226 609</b>	<b>51 617 643</b>	<b>51 617 643</b>

- Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Cabometyx (kabozantinib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 52 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret med maks AUP legemiddelpriser inkl. mva. Med basis i legemiddelpriser fra LIS AUP inkl mva vil dette reduseres til omlag ██████████ NOK. Budsjettberegningene er usikre og forenkla.

## APPENDIKS 3: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

---

Legemiddelverket har i flere år vurdert kostnadseffektivitet av legemidler som søker opptak til forhåndsgodkjent refusjon. Slike vurderinger baserer seg på "Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften)".

Følgende faglige kriterier vurderes:

- Om legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom
- Om sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i punktet over medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode
- Om legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon
- Om kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Produsenten av legemiddelet utarbeider en legemiddeløkonomisk analyse for å dokumentere at disse kriteriene er oppfylt hvorpå Legemiddelverket kritisk vurderer den innsendte analysen med tilhørende dokumentasjon.

Legemiddelverket har fra 2013 fått i oppdrag fra Helse-og omsorgsdepartementet å vurdere kostnadseffektiviteten av legemidler som vurderes innført i spesialisthelsetjenesten. Vurderingen baseres i hovedsak på legemiddeløkonomiske analyser utarbeidet av IPSEN etter tilsvarende mal som for blåreseptsaker.

Vurdering av kostnadseffektivitet kan bidra til at samfunnet kan velge de tiltakene som maksimerer nytte gitt hensyn til fordeling m.m.

For lettere å forstå innholdet i rapporten gis det nedenfor en kort innføring i helseøkonomiske begreper som også i denne saken vil kunne forekomme.

**Legemiddeløkonomisk evaluering** – er en helseøkonomisk evaluering der intervensjonene som evalueres er legemidler

**Intervensjon** – er det behandlingsalternativet/legemidlet som vurderes og som er utgangspunkt for analysen.

**Komparator** – er det behandlingsalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil foretrenges dersom intervensjonen tas i bruk.

**ICER** – er en måleenhet for kostnader i forhold til effekt, for vurdering av kostnadseffektivitet. ICER står for incremental cost-effect ratio, og angir den inkrementelle kostnads-effekt raten (IKER på norsk):

$$\text{ICER} = \frac{\text{Kostnader Intervensjon} - \text{Kostnader Komparator}}{\text{Helseeffekt Intervensjon} - \text{Helseeffekt Komparator}}$$

Dette betyr at ICER påvirkes av både kostnader og effekter. Usikkerheter rundt en eller begge av disse, kan ha stor betydning for ICER. I analysene inngår legemiddelkostnader, men også kostnader til sykehusinnleggelse, primærhelsetjenesten m.m. knyttet til de to behandlingene (intervensjon og komparator). ICER angir således netto merkostnad per vunnet enhet helseeffekt for den nye behandlingen sammenliknet med komparator, for eksempel merkostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

**Kostnadseffektivitet** – en intervensjon vurderes gjerne som kostnadseffektiv (sammenliknet med komparator) dersom ICER er lavere enn det man er villig til å betale for helseeffekten som oppnås. Betalingsvilligheten kan variere med alvorlighetsgrad, effektstørrelse m.m.

**Modeller** – For vurdering av kostnadseffektivitet brukes ofte helseøkonomiske beregningsmodeller. Dette fordi datagrunnlaget fra kliniske studier ofte er for begrenset til å vurdere alle relevante helseeffekter og kostnader over tilstrekkelig lang tidsperiode. I modellene kombineres best mulig informasjon fra ulike kilder matematisk for å anslå forventede effekter på helse, livskvalitet og kostnader av ulike behandlinger.

**QALY** – er et mål på størrelsen av helsegevinster. QALY står for quality adjusted life year, og angir effekt både på levetid og helserelatert livskvalitet. Til beregningene benyttes QALY-vekter (også kalt nyttevekter) for ulike helsetilstander, fra 0 ved død til 1 ved full helse. Ett år med perfekt helse tilsvarer 1 QALY. Dersom et tiltak øker levetiden til en pasient med 1 år, men at kvaliteten på dette året vurderes som lavere enn perfekt helse, vil denne gevinsten få en lavere verdi enn 1. Også effekten av tiltak som ikke er livsforlengende kan måles i QALY, i det de kan bedre helsetilstanden til pasienten i en gitt periode.

**LYG** – er en måleenhet som angir helseeffekten i vunne leveår (life years gained). Denne måleenheten kobles ofte opp mot kostnaden for en behandling og uttrykkes som merkostnad per vunne leveår. I motsetning til QALY tar LYG ikke hensyn til livskvaliteten i de vunne leveårene.

**TTO** – er en måte å måle QALY på. TTO står for "time trade off", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir bedt om å angi hvor mye tid i perfekt helse, av en fremtidig periode på 10 år, individet er villig til å oppgi for å unngå 10 år i tilstanden man vil verdsette.

**SG** – er en måte å måle QALY på. SG står for "standard gamble", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre

individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

**Analyseperspektiv** – angir hvilket perspektiv analysen har. Her skiller man gjerne mellom helsetjenesteperspektiv og samfunnsperspektiv. Mens helsetjenesteperspektivet kun tar hensyn til effekter og kostnader i helsetjenesten vil man i et samfunnsperspektiv i tillegg også inkludere andre gevinster/kostnader utenom spesialisthelsetjenesten som endringer i produktivitetstap, spart tid osv.

**Ekstrapolering** – innebærer framskrivning av data utover tidsperioden med konkrete studiedata. Dette vil si en form for modellering av sannsynligheten for fremtidige hendelser basert på tilgjengelige data. Dette gjøres for eksempel i analyser hvor det kun finnes studiedata for en kortere periode. Sannsynligheten for overlevelse vurderes da utover tidsperioden dekket av tilgjengelige studiedata, og man lager en prognose på bakgrunn av dette. En slik ekstrapolering vil kunne brukes som grunnlag for et tidsperspektiv som er lengre enn det finnes studiedata for.

**Diskontering** – er en metode som benyttes for å kunne sammenlikne og summere helseeffekter og kostnader som oppstår i ulike år. De årlige helse- og kostnadsvirkninger omregnes til en nåverdi og i en slik nåverdiberegning blir både helseeffekter og kostnader diskontert med en rate som i skrivende stund er 4 prosent per år. Dette antas å gjelde de fleste tiltak innen helsesektoren. Nåverdien regnes ut etter følgende formel hvor P er nåverdi, F er kostnaden (eller helseeffekten), t er tiden og r er diskonteringsraten:

$$P = \frac{F}{(1 + r)^t}$$

**Deterministisk sensitivetsanalyse (DSA)** – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. DSA tar utgangspunkt i en deterministisk hovedanalyse. I den deterministiske hovedanalysen bruker man en fastsatt verdi for hver parameter uten å ta hensyn til usikkerheten rundt parameteren. I en deterministisk *sensitivetsanalyse* endrer man en og en eller kun et mindre antall variabler om gangen. Ved å gjøre dette får man se effekten en bestemt variabel har på utfallet.

**Probabilistisk sensitivetsanalyse (PSA)** – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. De enkelte parametre i den økonomiske beregningsmodellen tilordnes en sannsynlighetsfordeling. I en probabilistisk sensitivetsanalyse utføres en rekke (f.eks. 2000) simuleringer med modellen. I hver simulering trekkes en verdi for hver parameter ut ifra sannsynlighetsfordelingene. Modellen simuleres så med disse parameterverdiene. Hver simulering gir et anslag på kostnader og effekt. En kan derfor si at i en PSA endrer man en rekke gitte variabler innenfor et forhåndsbestemt intervall samtidig i hver simulering. Resultatene av simuleringene presenteres gjerne som en «sky» i et diagram med merkostnader og mereffekt på hver akse.



**Cost effect acceptability curve (CEAC)** – er en kurve som viser sammenhengen mellom betalingsvillighet og sannsynligheten for kostnadseffektivitet (dvs at ICER er lavere enn ulike nivåer for betalingsvillighet). Kurven er basert på probabilistiske simuleringer og brukes for å vurdere om et tiltak er kostnadseffektivt eller ikke avhengig av hvor tiltaket kan plasseres, over eller under CEAC.

## **VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)**

---

### CABOMETRYX® (CABOZANTINIB) – COMMENTS FROM IPSEN ON THE SLV ASSESSMENT REPORT

*On 12 April 2019, the Norwegian Medicines Agency (SLV) provided Ipsen with the preliminary assessment report for the Single Technology Assessment of CABOMETRYX® (cabozantinib) for patients with treatment-naïve renal cell carcinoma (RCC), reference number ID2017\_096. This document provides the comments from Ipsen on the specific changes SLV made to the submitted base case.*

Ipsen acknowledges the feedback provided by SLV and are willing to accept some of the arguments concerning choice of utility value source, age adjustment of utility, and adjustment of the distribution of subsequent therapy lines.

However, Ipsen strongly opposes to SLVs choice of overall survival (OS) extrapolation. With the Weibull distribution, the extrapolation used in the SLV base case (Figure 2), there is a large discrepancy between the real-world data on survival (green curve) and cabozantinib survival (red curve). It is not a realistic scenario that cabozantinib survival would fall below real-world OS survival data from 2016. In Figure 1 it can be seen that cabozantinib survival more closely follows the real-world data on survival, with the exponential OS distribution chosen.

Ipsen has submitted a base case resulting in an ICER of approximately NOK 840 000 for Cabometryx vs. Sutent, whereas SLVs base case resulted in an ICER of NOK 1 400 000. When Ipsen uses SLV suggested base case setting but re-adjusting the OS extrapolation to exponential curve type, the ICER is around NOK 1 000 000 for Cabometryx vs. Sutent.

Ipsen anticipates that uncertainties exist in the submitted base case but would like to highlight that these uncertainties should be considered to be completely encompassed by the base case suggested by SLV.

In addition, SLV has commented on the budgetary consequences calculation as being simplified and uncertain. Ipsen appreciates that calculations of future budgetary consequences are based on hypothetical scenarios and are associated with uncertainty, however, Ipsen would like to highlight that the budgetary consequences case is based on a situation that will not remain in the long-term as the treatment landscape is continuously changing, especially concerning the use of immuno-oncology therapy.

To conclude, Ipsen acknowledge that uncertainties exist in the submitted base case, however, the settings used by SLV results in underestimation of the cost-effectiveness of Cabometryx, resulting in an exaggerated ICER.

Figure 1: Overall survival for cabozantinib, sunitinib and real-world data (exponential distribution, Ipsen base case)

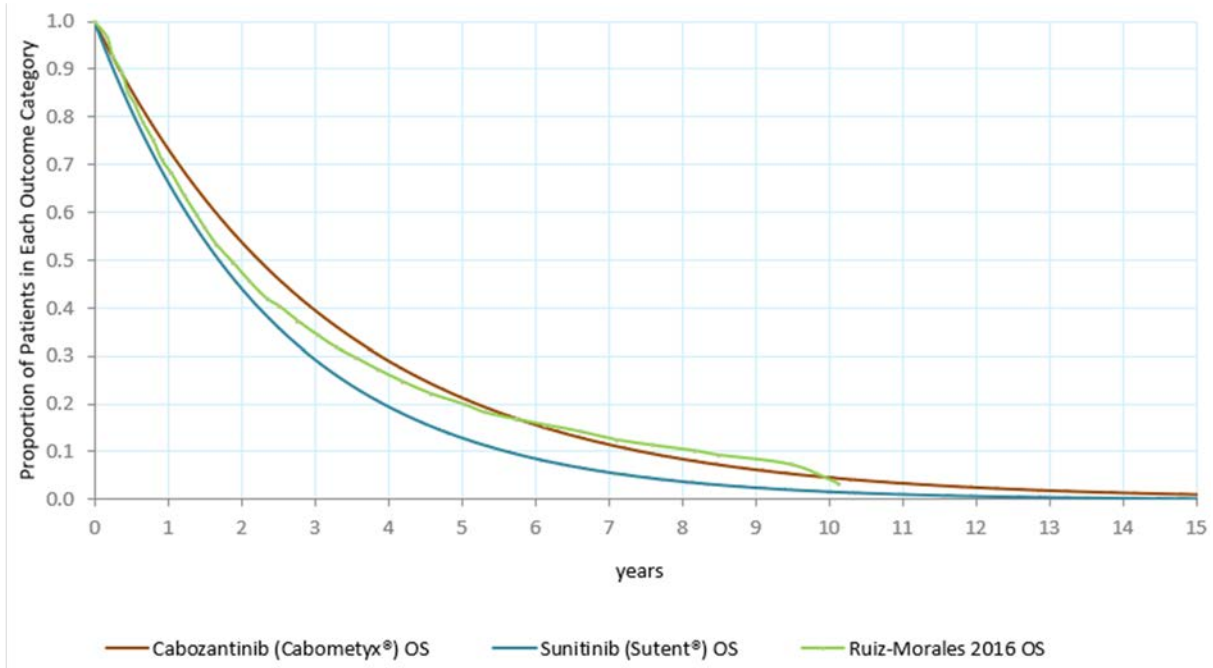


Figure 2: Overall survival for cabozantinib, sunitinib and real-world data (Weibull distribution, SLV base case)

