

Hurtig metodevurdering

Kabozantinib (Cabometyx) til behandling av pasienter med avansert nyrecellekarsinom etter tidligere VEGF-rettet behandling

Vurdering av innsendt dokumentasjon

05-09-2017

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. 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 kostnader og kostnadseffektivitet.

Legemiddelverket vurderer relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. 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.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Cabometyx (kabozantinib). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av kabozantinib i henhold til bestilling (ID2017_046: kabozantinib (Cabometyx) til behandling av avansert nyrecellekarsinom) og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten IPSEN.

Bakgrunn

Cabometyx er et legemiddel til behandling av avansert nyrecellekarsinom. Den generelle kliniske effekten ved behandling av avansert nyrecellekarsinom er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 260 pasienter er aktuelle for behandling med Cabometyx hvert år i Norge.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjon for effekt og sikkerhet er fra en randomisert multisenterstudie (METEOR) som inkluderte pasienter med avansert nyrecellekarsinom som tidligere hadde fått førstelinjebehandling (VEGF-rettet behandling). I METEOR-studien sammenliknes kabozantinib direkte mot everolimus. Studien viste at behandling med kabozantinib hadde signifikant effekt og gav økt totaloverlevelse sammenliknet med everolimus. Tilgjengelig behandling har endret seg i løpet av 2017. Ut i fra godkjent bruksområde for kabozantinib, klinisk dokumentasjon og kliniske retningslinjer, vurderer Legemiddelverket å legge til grunn everolimus som sammenlikningsalternativ til kabozantinib.

Legemiddelverket mener at effekten er godt dokumentert.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket vurderer at avansert nyrecellekarsinom er alvorlig. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at avansert nyrecellekarsinom for denne populasjonen behandlet med everolimus har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 14 QALY.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av Cabometyx står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Merkostnad for Cabometyx sammenliknet med everolimus ved å bruke legemiddelets maksimal AUP er:

1,4 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

1,1 millioner NOK per vunnet leveår.

IPSEN har tilbudt en prisrabatt/LIS-pris for kabozantinib. Merkostnad for Cabometyx sammenliknet med everolimus ved bruk av rabatterte pris er:

██████ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

██████████ NOK per vunnet leveår.

Legemiddelverkets totalvurdering

Legemiddelverket mener at når man tar hensyn til alvorlighet, klinisk relevant effekt og kostnadseffektivitet samt usikkerhet i analysene, oppfyller Cabometyx kriteriene for å kunne anbefales å tas i bruk.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Cabometyx (kabozantinib). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av kabozantinib i henhold til bestilling (ID2017_046: kabozantinib (Cabometyx) til behandling av avansert nyrecellekarsinom) og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten IPSEN.

Pasientgrunnlag i Norge

Basert på tidligere metodevurdering for tilsvarende pasientpopulasjon (nivolumab) (1), med innspill fra kliniske eksperter, har det blitt estimert at det er omtrent 260 pasienter årlig som er aktuelle innenfor gjeldende indikasjon, dvs. andre- og tredjelinjebehandling nyrekreft. Det anslås at omtrent 110 av disse vil få kabozantinib dersom sykehusene tar i bruk legemidlet for gjeldende indikasjon.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket vurderer at avansert nyrecellekarsinom er alvorlig. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at avansert nyrecellekarsinom for denne populasjonen behandlet med everolimus har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 14 QALY.

Behandling i norsk klinisk praksis

Nasjonale og internasjonale retningslinjer, og kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med skisserte i 2016 at everolimus og aksitinib var de mest aktuelle sammenlikningsalternativene i andrelinje. I mars 2017 ble nivolumab innført for samme indikasjon og er nå hovedbehandlingen for nyrecellekarsinom fra og med andrelinje. Nivolumab er derfor nå aktuell som komparator ettersom den er raskt etablert i klinisk praksis. I terapiområder der klinisk praksis har endret seg med høyt tempo, gjør Legemiddelverket en vurdering av sammenligningsgrunnlaget for metodevurderingen når det kommer flere nye behandlinger etter hverandre innenfor et relativt kort tidsrom. I metodevurderingen for nivolumab var det everolimus som var sammenligningsgrunnlaget, og Legemiddelverket ser hen til flere hensyn ved å legge til grunn samme komparator også i denne metodevurderingen for kabozantinib. Dette bidrar til at disse legemidlene vurderes ut fra et felles grunnlag, selv om nivolumab ble godkjent for bruk på et tidligere tidspunkt i år. Markedsføringstillatelsen er også basert på METEOR hvor everolimus er komparator.

Det er til nå ikke dokumentert at everolimus er kostnadseffektiv behandling sammenliknet med best supportive care (BSC), for de aktuelle pasientene i Norge. Legemiddelverket har fått en tilleggsanalyse av kabozantinib sammenliknet med BSC. Analysen av kabozantinib mot BSC kan gi indikasjoner på om everolimus sannsynligvis er kostnadseffektiv. Denne analysen er ikke gjennomgått, men resultatet av analysen er gjengitt i kap 4.2.3.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjonsgrunnlaget for effekt og sikkerhet av kabozantinib er en randomisert, åpen multisenterstudie med 658 pasienter med avansert nyrecellekarsinom som tidligere hadde fått førstelinjebehandling (VEGF-rettet behandling) (METEOR). I studien ble kabozantinib sammenliknet mot everolimus, og studien viste at behandling med kabozantinib hadde signifikant effekt sammenliknet med everolimus. Median PFS var 7,4 måneder for pasienter behandlet med kabozantinib og 3,8 måneder for pasienter behandlet med everolimus, mens median OS for pasienter behandlet med kabozantinib var 21,4 måneder og for pasienter behandlet med everolimus 16,5 måneder. Data fra METEOR-studien inngår i den helseøkonomiske analysen.

Sikkerhet

Uønskede medisinske hendelser (AE) forekom hos alle pasientene i METEOR-studien. AE av alvorlighetsgrad 3 og 4 ble registrert i 71 % av pasientene i kabozantinib-armen og 60 % i everolimus-armen. De mest vanlig rapporterte AE av alvorlighetsgrad 3 og 4 i kabozantinib-armen var hypertensjon (15 %), diaré (13 %), tretthet (fatigue) (11 %), hånd/fot-syndrom (PPES) (8 %) og hypomagnesemi (5 %), mens det i everolimus-armen var anemi (17 %) og hyperglykemi (5 %).

Effekt og sikkerhet er godt dokumentert, imidlertid mangler det langtidsdata.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av kabozantinib står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, med 15 års tidshorisont (heretter hovedanalysen) er følgende:

Tabell 1: Resultater fra hovedanalysen

	Kabozantinib	Everolimus	Differanse
Totale kostnader	942 779	326 685	616 094
Totale QALYs	2,099	1,662	0,436
Totale leveår	2,651	2,112	0,539
Merkostnad per vunnet QALY			1 411 594
Merkostnad per vunnet leveår			1 142 198

Merkostnad for kabozantinib sammenliknet med everolimus ved å bruke legemiddelets maksimal AUP er:

1,4 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

1,1 millioner NOK per vunnet leveår.

IPSEN har tilbudt en prisrabatt/LIS-pris for kabozantinib. Merkostnad for kabozantinib sammenliknet med everolimus ved bruk av rabatterte pris er:

██████ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

██████ NOK per vunnet leveår.

Parametrene som har størst påvirkning på resultatet er:

- Legemiddelkostnaden for kabozantinib
- Parametrisering av OS
- Doseintensitet everolimus
- Livskvalitetsvekter

Det har ikke vært utført metodevurdering av everolimus mot BSC, derfor er ikke kostnadseffektiviteten til everolimus fastslått. Legemiddelverken har fått en tilleggsanalyse av kabozantinib sammenlignet med BSC. Analysen av kabozantinib mot BSC kan gi indikasjoner på om everolimus sannsynligvis er kostnadseffektiv. Denne analysen er ikke gjennomgått, men resultatet av analysen er gjengitt i kap 4.2.3.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk Cabometyx ved behandling av avansert nyrecellekarsinom vil være om lag 46 millioner NOK per år i år fem. Budsjettvirkningen er anslått til █████ millioner NOK med dagens tilbudte LIS-pris. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets totalvurdering

Legemiddelverket mener at når man tar hensyn til alvorlighet, klinisk relevant effekt og kostnadseffektivitet samt usikkerhet i analysene oppfyller Cabometyx kriteriene for å kunne anbefales å tas i bruk.

INNHALDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	5
INNHALDFORTEGNELSE	8
LOGG	10
ORDLISTE	11
1 BAKGRUNN.....	13
1.1 PROBLEMSTILLING.....	13
1.2 NYREKREFT	13
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	13
1.4 BEHANDLING AV AVANSERT NYRECELLEKARSINOM (RCC).....	14
1.4.1 <i>Behandling med kabozantinib</i>	14
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	14
1.4.3 <i>Komparator</i>	17
1.4.4 <i>Behandling med everolimus</i>	17
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	18
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	18
3 PICO.....	21
3.1 PASIENTPOPULASJON	21
3.2 INTERVENSJON	22
3.3 KOMPARATOR	23
3.4 UTFALLSMÅL.....	24
3.4.1 <i>Effekt</i>	24
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	28
3.4.3 <i>Helsenytt/helsetap</i>	29
4 ØKONOMISK ANALYSE	31
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	31
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	32

4.1.2	<i>Kostnader (input data)</i>	32
4.2	RESULTATER.....	35
4.2.1	<i>Firmaets hovedanalyse</i>	35
4.2.2	<i>Legemiddelverkets analyse</i>	35
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	36
4.3	LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON OM KOSTNADSEFFEKTIVITET	37
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	38
5.1	ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING	38
5.2	ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN	39
5.3	BUDSJETTVIRKNING	40
6	DISKUSJON OG KONKLUSJON.....	41
7	KONKLUSJON.....	42
	REFERANSER.....	43
	APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	44
	APPENDIKS 2: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	47
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	51

LOGG

Bestilling:	ID2017_046: Kabozantinib (Cabometyx) til behandling av avansert nyrecellekarsinom
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	IPSEN (Institut Produits Syntèse) AB
Preparat:	Cabometyx
Virkestoff:	Kabozantinib
Indikasjon:	Cabometyx er indisert til behandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC) hos voksne etter tidligere vaskulær endotelvektfaktor (VEGF)-rettet behandling.
ATC-nr:	L01X E26
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	10-11-2016
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	02-03-2017
Klinikere kontaktet for første gang	24-05-2017
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	20-07-2017
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	07-04-2017 29-05-2017 08-08-2017
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	20-04-2017 31-05-2017 09-08-2017
Rapport ferdigstilt:	05-09-2017
Saksbehandlingstid:	180 dager hvorav 16 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma.
Saksutredere:	Elin Bjørnhaug Christina Sivertsen Randi Krontveit
Kliniske eksperter:	Daniel Heinrich Oddbjørn Straume Torgrim Tandstad
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet 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.</p>	

ORDLISTE

AE	Adverse event (uønsket medisinsk hendelse)
BSC	Best supportive care
CT	Computertomografi
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	EuroQol five dimensions questionnaire
ICER/IKER	Inkrementell kost-effektivitetsratio
INF- α	Interferon alfa
IRC	Independent radiology review committee
KI	Konfidensintervall
KM	Kaplan-Meier
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)
MR	Magnetresonanstomografi
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
MT	Markedsføringstillatelse
mTOR	Mammalian target of rapamycin
NOK	Norske kroner
ORR	Objective response rate (objektiv responsrate)
OS	Overall survival (totaloverlevelse)
PD	Progredierte sykdom
PD-1	Programmert celledød-1-reseptor
PDGFR	Platederivert vekstfaktor reseptor
PD-L1	Programmert celledød ligand-1
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PH	Proportional hasard

PSA	Probabilistisk sensitivitetsanalyse
QALE	Quality adjusted life expectancy
QALY	Quality adjusted life years (kvalitetsjusterte leveår)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RCC	Renal-cell carcinoma (nyrecellekarsinom)
RHF	Regionalt helseforetak
SAE	Serious adverse event (alvorlig uønsket medisinsk hendelse)
SoD	Sum of lesion diameters
TKI	Tyrosinkinasehemmer
TOT	Time on treatment (behandlingstid)
TTD	Time to treatment discontinuation (tid til behandlingsslutt)
VEGF	Vaskulær endotelial vekstfaktor
VEGFR	Vaskulær endotelial vekstfaktor reseptor

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Legemiddelverket har vurdert innsendt kostnadsnytte analyse (CUA) hvor kabozantinib sammenlignes med everolimus til andrelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC). Det finnes flere aktuelle legemidler til andrelinjebehandling av avansert RCC, hvilket Legemiddelverket hensyntar i tolkning av resultatene.

1.2 NYREKREFT

Nyrecellekarsinomer (RCC) er en histologisk heterogen gruppe svulster. Majoriteten er «klassisk» klarcellet karsinom og utgjør 70 % av nyrecellekarsinomene, øvrige er av ikke-klarcellet histologi. Svulstens grad og utbredelse er viktigste prognostiske faktorer. Cirka 25 % av alle pasienter med nyoppdaget nyrekreft har fjernmetastaser, oftest til lunger, skjelett, hjerne, binyrer og hud.

Nyrecellekarsinom er en alvorlig sykdom. Historisk sett har ca. en tredjedel med nyrecellekreft ikke blitt diagnostisert før de har utviklet metastaser. Dette er en gruppe pasienter med dårlige leveutsikter samlet sett og 5 års overlevelse er angitt å ligge mellom 0 og 20 %.

Nyrecellekarsinomene utgjør cirka 80–90 % av alle maligne nyresvulster, og cirka 2 % av det årlige antallet krefttilfeller i Norge. Cirka 800 personer får diagnosen nyrecellekarsinom i Norge i året, og de fleste som blir diagnostisert med nyrecellekarsinom er mellom 60 og 80 år. 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 (2).

Pasienter som er aktuelle for behandling med kabozantinib er pasienter med langtkommen nyrecellekarsinom som har progrediert under eller etter tidligere VEGF-rettet behandling.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Legemiddelverket mener at kabozantinib vil brukes til behandling av avansert nyrecellekarsinom, som anses som alvorlig.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Hva som er rimelig kan avhenge av alvorlighetsgrad. Da kan det være nyttig å benytte en kvantitativ metode for å gradere alvorligheten for pasienter med avansert nyrecellekarsinom. Legemiddelverket har gjort tentative beregninger av alvorlighetsgrad. Disse finnes i Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger.

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

1.4 BEHANDLING AV AVANSERT NYRECELLEKARSINOM (RCC)

1.4.1 Behandling med kabozantinib

- **Indikasjon**

Kabozantinib er indisert til behandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC) hos voksne etter tidligere vaskulær endotelvekstfaktor (VEGF)-rettet behandling. Kabozantinib er også indisert til behandling av voksne med progressiv inoperabel lokalavansert eller metastatisk medullær thyreoideakarsinom (Cometriq).
- **Virkningsmekanisme**

Kabozantinib hemmer flere reseptortyrosinkinaser involvert i tumorvekst og angiogenese, patologisk beinremodellering, legemiddelresistens og metastatisk progresjon av kreft. Kabozantinib er identifisert som en hemmer av reseptorene MET (hepatocyttevekstfaktor-reseptorprotein) og VEGF (vaskulær endotelial vekstfaktor). I tillegg hemmer kabozantinib andre tyrosinkinaser, inkludert GAS6-reseptoren (AXL), samt en rekke andre reseptorer.
- **Dosering**

Anbefalt dose er 60 mg kabozantinib én gang daglig. Legemidlet administreres peroralt. Behandlingen bør fortsette til pasienten ikke lenger har klinisk nytte av behandlingen eller til det oppstår uakseptabel toksisitet. Håndtering av mistenkte 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.
- **Bivirkninger**

De vanligste alvorlige bivirkningene forbundet med kabozantinib er abdominalsmerter (3 %), pleuraeffusjon (3 %), diare (2 %) og kvalme (2 %). De vanligste bivirkningene av enhver grad (forekom hos minst 25 % av pasienter) inkluderer diare (74 %), fatigue (tretthet) (56 %), kvalme (50 %), nedsatt appetitt (46 %), hånd/fot-syndrom (PPES) (42 %), hypertensjon (37 %), oppkast (32 %), redusert vekt (31 %) og obstipasjon (25 %).

For mer informasjon vedrørende andre indikasjoner og nærmere beskrivelse av kabozantinib henvises det til SPC (3).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det finnes et «Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med nyrecellekreft (RCC)» fra Helsedirektoratet (2). De nasjonale retningslinjene er under revurdering.

Aktuelle legemidler for pasienter med avansert nyrecellekarsinom er vist i tabellen under:

Behandlingslinje	Virkestoff	Handelsnavn	Virkningsmekanisme
Førstelinje	Sunitinib	Sutent	Multityrosinkinasehemmer (TKI) med hovedmål VEGFR-1, -2, og -3, samt PDGFR- α og - β .
Førstelinje	Pazopanib	Votrient	Multityrosinkinasehemmer (TKI) med hovedmål VEGFR-1, -2, og -3, samt PDGFR- α og - β , og stamcelle vekstfaktor reseptor (c-KIT).
Førstelinje	Bevacizumab + INF- α	Avastin + INF- α	Bevacizumab er et rekombinant humanisert monoklonalt antistoff målrettet mot VEGF, den viktigste pådriver for vaskulogenese og angiogenese, og inhiberer dermed bindingen av VEGF til sine reseptorer, VEGFR-1 og -2.
Førstelinje	Temsirolimus	Torisel	Selektiv hemmer av mTOR (mammalian target of rapamycin). Temsirolimus bindes til et intracellulært protein (FKBP-12), og protein-temsirolimuskomplekset bindes til og hemmer aktiviteten til mTOR som kontrollerer celledeling.
Andrelinje	Sorafenib	Nexavar	Multityrosinkinasehemmer (TKI) med hovedmål VEGFR-1, -2, og -3, samt PDGFR- β .
Andrelinje	Everolimus	Afinitor	Selektiv hemmer av mTOR (mammalian target of rapamycin). Everolimus bindes til det intracellulære proteinet FKBP-12 og danner et kompleks som hemmer aktiviteten til mTOR-kompleks-1 (mTORC1), som igjen påvirker translasjon og syntese av proteiner involvert i cellyklus, angiogenese og glykolyse.
Andrelinje	Aksitinib	Inlyta	Multityrosinkinasehemmer (TKI) med hovedmål VEGFR-1, -2, og -3.
Andrelinje	Nivolumab	Opdivo	Rekombinant humant immunglobulin G4 (IgG4) monoklonalt antistoff som binder seg til overflatereseptoren PD-1 (programmert celledød-1) og blokkerer dens interaksjon med ligandene PD-L1 og PD-L2, slik at T-cellerresponsen, inkludert antitumorresponsen, forsterkes.

Som førstelinjebehandling for pasienter med metastatisk eller avansert nyrecellekarsinom med klarcellet histologi anbefales sunitinib (Sutent). Ved kontraindikasjoner for eller raskt innsettende intolerable bivikninger på sunitinib, bør pasientene få tilbud om pazopanib. Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med mener at pazopanib er foretrukket framfor sunitinib i klinisk praksis. Kombinasjonen

bevacizumab + INF- α kan være et alternativ hos spesielt utvalgte pasienter. Temsirolimus kan benyttes, men må administreres intravenøst ukentlig. Valg av andrelinjebehandling er avhengig av effekten man har sett i førstelinje, hvor man i hovedsak benytter sunitinib eller pazopanib.

Behandlingsalternativer til kabozantinib i 2. linje eller senere

Kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med i 2016 la fram everolimus og aksitinib som mest relevante behandlingsalternativer i andrelinjebehandling. Nivolumab er relativt nylig (27.02.2017) besluttet innført til andrelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom av Beslutningsforum for nye metoder.

I nasjonale og internasjonale retningslinjer listes nivolumab, kabozantinib, everolimus og aksitinib som aktuelle andrelinjebehandlinger. Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med nå i 2017 fremlegger at nivolumab nå er det mest brukte alternativet fra andrelinje. Bruken av everolimus og aksitinib i dagens marked er det noe uenighet om, men trenden er at everolimus blir mindre brukt. Internasjonale retningslinjer skisserer at nivolumab og kabozantinib har sterkere anbefaling enn everolimus og aksitinib på bakgrunn av effektdokumentasjon. Nivolumab og kabozantinib er de foretrukne alternativene dersom begge er tilgjengelig. Det vil si at i situasjonen hvor kabozantinib ikke er tatt i bruk, er det everolimus og aksitinib som blir tilbudt utenom nivolumab.

På det tidspunkt IPSEN utarbeidet dokumentasjonspakken for metodevurdering av kabozantinib, var det praksis slik det så ut i 2016 som var gjeldende. I den kliniske studien METEOR har everolimus vært sammenligningsalternativet. Legemiddelverket har gjort følgende vurdering for valg av komparator. Endring i klinisk praksis har skjedd raskt etter innføring av nivolumab, og det var ikke slik klinisk praksis var på det tidspunkt klinisk studie ble utført eller utarbeidelse av dokumentasjonspakke.

I de internasjonale retningslinjene datert 2016, er det everolimus og aksitinib som er anbefalt etter nivolumab i andrelinjebehandling hvis ikke kabozantinib er innført. Videre har kabozantinib vist en bedre klinisk relevant effekt mot everolimus i METEOR-studien, som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen og har det høyeste evidensgrunnlaget for kabozantinib på dette tidspunkt.

Legemiddelverket har også i andre terapiområder valgt å godta lik komparator når flere nye legemidler kommer innenfor relativ kort tid. Dersom nivolumab ligger til grunn som komparator er det sannsynlig at APT ville blitt lavere, og dermed ville også betalingsvilligheten sunket.

Dersom vi skulle lagt til grunn nivolumab som komparator hadde en indirekte sammenligning vært basert på effektdokumentasjon mot everolimus.

Legemiddelverket har også gjort en vurdering av sannsynlig saksbehandlingsprosess og utfall ved å legge til grunn nivolumab som komparator, og ønsket å innta en pragmatisk tilnærming for å oppnå en raskest mulig beslutning.

Legemiddelverket tar også hensyn til våre retningslinjer om å oppnå lavest mulig pris.

En sammenstilling av ovennevnte hensyn vurderte Legemiddelverket det som mest hensiktsmessig å legge til grunn everolimus som sammenligningsalternativ i denne metodevurderingen.

I denne metodevurderingen sammenliknes kabozantinib med everolimus. Det er til nå ikke dokumentert at everolimus er kostnadseffektiv behandling, sammenliknet med best supportive care (BSC), for de aktuelle pasientene i Norge. Everolimus ble 1. mai 2017 overført fra å være finansiert under folketrygden til å ligge under finansieringsansvaret til RHFene, og det er nå opp til RHFene å vurdere videre bruk av everolimus. Legemiddelverket har tilgang til en analyse mellom kabozantinib og BSC. Se kap.4.1 for nærmere diskusjon.

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er everolimus.

1.4.4 Behandling med everolimus

- **Indikasjon**
Everolimus er indisert til behandling av pasienter med langt kommet nyrecellekarsinom, der sykdommen har progrediert under eller etter VEGF-rettet behandling.
Everolimus er også indisert til behandling av andre krefttyper (i.e. avansert hormonreseptor-positiv brystkreft, pankreatiske nevroendokrine tumorer, og nevroendokrine tumorer i mage-tarm eller lunge).
- **Virkningsmekanisme**
Everolimus er en selektiv hemmer av mTOR, en viktig serin/treonin-kinase, og det er kjent at aktiviteten blir oppregulert ved en rekke humane kreftformer. Everolimus bindes til det intracellulære proteinet FKBP-12 og danner et kompleks som hemmer aktiviteten av mTOR-kompleks-1 (mTORC1), som igjen påvirker translasjonen og syntesen av proteiner involvert i cellyklus, angiogenese og glykolyse. Everolimus reduserer nivået av vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF) som potenserer angiogene prosesser i tumoren. Everolimus er en potent hemmer av vekst og proliferasjon av tumorceller, endotelceller, fibroblaster og glatte muskelceller i blodårer og har vist seg å redusere glykolyse i faste tumorer *in vitro* og *in vivo*.
- **Dosering**
Anbefalt dose er 10 mg everolimus én gang daglig. Legemidlet administreres peroralt. Behandling bør pågå så lenge man ser en klinisk nytte eller til det oppstår uakseptabel toksisitet. Håndtering av alvorlige og/eller ikke tolererbare mistenkte bivirkninger kan kreve dosereduksjon og/eller midlertidig avbrudd av behandlingen. Dersom dosereduksjon er nødvendig, er anbefalt dose 5 mg daglig og dosen må ikke være lavere enn 5 mg daglig.
- **Bivirkninger**
De mest vanlige bivirkningene (forekomst $\geq 1/10$) fra de samlede sikkerhetsdataene var (i synkende orden): stomatitt, utslett, utmattelse (fatigue), diaré, infeksjoner, kvalme, nedsatt appetitt, anemi, dysgeusi, pneumonitt, perifert ødem, hyperglykemi, asteni, pruritus, vektreduksjon, hyperkolesterolemi, epistakse, hoste og hodepine.

For mer informasjon vedrørende andre indikasjoner og nærmere beskrivelse av everolimus henvises det til SPC (4).

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Studien som ligger til grunn for markedføringstillatelsen (MT) av kabozantinib til andrelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom i EU er en randomisert, åpen fase III studie (METEOR). EMA har vurdert metodisk kvalitet (intern validitet) av studien og at kabozantinib gir en nytte som overstiger rikiskoen ved bruk til pasienter med avansert nyrecellekarsinom. I tillegg til METEOR-studien støtter kliniske data innsendt i forbindelse med søknad om MT for kabozantinib (Cometriq) opp under effekten av kabozantinib (Cabometyx) (5).

Den kliniske effektdokumentasjonen for hurtig metodevurdering skal underbygge antakelsen om at resultater fra den internasjonale kliniske studien er overførbare til norsk klinisk praksis (ekstern validitet). Dette gjelder vurderinger av om studiepopulasjonen er representativ for aktuelle norske pasienter, og om valg av komparator i studien (den alternative behandlingen) og gitt dosering gjenspeiler norsk klinisk praksis.

Den pivotale studien for kabozantinib til behandling av avansert nyrecellekarsinom i andrelinje monoterapi er METEOR, en åpen fase III studie hvor kabozantinib sammenliknes mot everolimus. Data fra denne studien inngår i den helseøkonomiske analysen.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

I fase III studien METEOR sammenliknes kabozantinib direkte med everolimus i andrelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom.

Tabell 2: Oversikt over METEOR studien

	METEOR
Design	Fase III Åpen studie Randomisert Multinasjonal Multisenter
Pasientpopulasjon	Pasienter med avansert eller metastatisk RCC med en klarcellet komponent og målbar sykdom i henhold til RECIST v.1.1 kriterier. Tidligere behandlet med minst én VEGFR-rettet TKI, og med radiografisk bekreftet progresjon under behandlingen eller innen 6 måneder etter siste VEGFR-TKI dose. Pasienter med kjente hjernemetastaser adekvat behandlet, stabile og asymptotiske kunne inkluderes. Ingen begrensninger til antall tidligere gjennomførte kreft-behandlinger (inkl. cytokiner, antistoffer rettet mot VEGF, PD-1-reseptoren, eller dens ligander). Alder \geq 18 år Karnofsky Performance-status Score (KPS) \geq 70 % Ekskludert: tidligere behandling med mTOR-hemmer eller kabozantinib; pasienter med ukontrollert, klinisk signifikant sykdom.

Intervensjon	Kabozantinib 60 mg én gang daglig N = 330
Komparator	Everolimus 10 mg én gang daglig N= 328
Primære utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse (PFS)
Utvalgte sekundære utfallsmål	Totaloverlevelse (OS) Objektiv responsrate (ORR) Sikkerhet og tolerabilitet

Pasientene ble randomisert (1:1) til behandling med enten kabozantinib eller everolimus. Randomiseringen var stratifisert i henhold til antall tidligere behandlinger med VEGFR-TKI (1 eller ≥ 2) og Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) prognostiske risikogrupper.

Tumorrespons og progresjon ble vurdert av en sentralisert, uavhengig radiologisk undersøkelseskomité (IRC), blindet i forhold til aktuell behandling, ved hjelp av RECIST v1.1 kriterier ved screening, hver 8. uke i løpet av de første 12 månedene etter randomisering, og deretter hver 12. uke. Pasienter fikk behandling med kabozantinib eller everolimus fram til progresjon eller til uakseptabel toksisitet. Pasienter fikk mulighet til å fortsette behandlingen med kabozantinib eller everolimus etter radiografisk bekreftet progresjon (CT eller MR), etter utprøvers vurdering. Overkrysning av pasienter mellom de to behandlingsarmene var ikke tillatt i studien.

Dosejusteringer, både opphold i behandlingen og dosereduksjon, var tillatt i begge behandlingsgrupper, dersom nødvendig for å ivareta pasientens sikkerhet ved uakseptable bivirkninger. Dosen av kabozantinib kunne reduseres til 40 mg og deretter til 20 mg, og dosen av everolimus kunne reduseres til 5 mg og deretter til 2,5 mg.

Pågående studier

Den aktuelle METEOR-studien er så langt ikke meldt avsluttet og pågår fortsatt med tanke på innsamlig av langtids sikkerhetsdata.

Det pågår for tiden en rekke studier som undersøker kabozantinib enten alene eller sammen med andre legemidler for behandling av ulike kreftformer, herunder også i behandling av pasienter med tidligere ubehandlet lokalavansert eller metastatisk nyrekreft. For en oversikt over pågående studier henvises det til nettstedet ClinicalTrials.gov.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

METEOR-studien er en randomisert, multisenterstudie med åpent design, det vil si at både deltakere og behandlende lege kjenner til utfallet av randomiseringsprosedyren. Det kan ikke utelukkes at et åpent design kan bidra til systematiske skjevheter i enkelte utfallsmål som PFS og særlig for pasientrapporterte utfall som livskvalitet. I studien benyttes utprøverbaserte kriterier (RECIST) for å bestemme PFS, og med åpen studie kan det være risiko for bias i dette estimatet. I studien ble imidlertid tumorrespons og progresjon vurdert av en sentralisert, uavhengig radiologisk undersøkelseskomité (IRC), blindet i forhold til behandlingsgruppe, noe som vil redusere dette problemet. Det sentrale sekundære utfallsmålet OS vil

ikke påvirkes av åpent design, og således vil ikke designet være kritisk for dette utfallsmålet. Legemiddelverket mener randomiseringsprosedyren har vært god og sikret noenlunde lik fordeling mellom behandlingsarmene.

Det er brukt relevante, internasjonalt anerkjente utfallsmål i studien. METEOR-studien lå til grunn for innvilgning av markedsføringstillatelse og er vurdert tilstrekkelig til å dokumentere den kliniske nytten av kabozantinib til andrelinjebehandling av nyrecellekarsinom sammenliknet med everolimus.

For relevans av pasientpopulasjon, intervensjon, komparator og utfallsmål for den helseøkonomiske analysen vises det til kapittel 3.

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Denne metodevurderingen gjelder pasienter som har avansert nyrecellekarsinom og som har fått sykdomsprogresjon etter VEGF-rettet behandling. Ifølge de nasjonale retningslinjene er pasientene i norsk klinisk praksis vanligvis mellom 60 og 80 år ved diagnosetidspunktet, og sykdommen er ofte forbundet med overvekt og tobakk. Ved diagnosetidspunktet er det også en høy andel med metastaser hvorav lungene er det mest vanlige spredningsorganet(2). De kliniske retningslinjene er under revurdering, og kliniske eksperter mener at pasientene i dag oftere blir diagnostisert tidligere og at andelen med metastaser på diagnosetidspunkt har sunket.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Effektdokumentasjonen er hentet fra METEOR studien, en internasjonal multisenter fase III studie (se kap. 2). Baselinekarakteristika vurderes alt overveiende å være balansert mellom de to behandlingsarmene. Tabellen under gir en oppsummering av pasientkarakteristika i begge behandlingsarmene fra studien.

Metastaser var påvist i lunger (63 %), lymfeknuter (62 %), lever (29 %), beinvev (22 %), hjerne (< 1 %) og andre steder (7 %). Fordelingen av metastaser mellom behandlingsarmene er ikke nærmere beskrevet.

Tabell 3: Pasientkarakteristika

	Kabozantinib (N = 330)	Everolimus (N=328)
Alder, median	63	62
Menn (%)	77 %	73 %
MSKCC prognostisk risikogruppe		
«Favourable» - god prognose	45 %	46 %
«Intermediate» - intermediær prognose	42 %	41 %
«Poor» - dårlig prognose	12 %	13 %
ECOG performance-status score		
0 (ingen symptomer)	68 %	66 %
1 (milde symptomer)	32 %	34 %
Karnofsky performance status		
70	9 %	7 %
≥80	91 %	93 %
Antall tidligere VEGFR-TKI		
1	71 %	70 %
≥2	29 %	30 %
Tidligere systemisk behandling		
Sunitinib	64 %	<u>62 %</u>

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Pazopanib	44 %	41 %
Aksitinib	16 %	17 %

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

Pasientpopulasjonen i den helseøkonomiske modellanalysen (se kap. 4) er basert på pasientpopulasjonen fra METEOR-studien.

Legemiddelverkets vurdering

Inklusjons- og eksklusjonskriteriene i METEOR-studien gjorde at bare pasienter med avansert nyrecellekarsinom av typen klarcellet ble inkludert. Dette dekker i hovedsak flesteparten av pasientene med nyrecellekarsinom, men effekten av kabozantinib til pasienter med ikke-klarcellet nyrecellekarsinom er ukjent.

Baseline pasientkarakteristika var alt overveiende balansert mellom behandlingsarmene i METEOR-studien. Median alder på 62 år er noe lav i forhold til norsk klinisk praksis. Alder ved diagnosetidspunktet for nyrecellekarsinom i Kreftregisteret tyder også på dette. En høyere alder i klinisk praksis tilsier at man bør ha et kortere tidsperspektiv i den helseøkonomiske modellen enn hva firmaet har i sin hovedanalyse. Inkluderte pasienter i studien har en Karnofsky Performance status på mer enn 70. Det er i norsk klinisk praksis mulig at pasienter med dårligere status (under 70) også vil få tilbud om behandling med kabozantinib.

Tidligere behandling av pasientene forut for inklusjon i studien reflekterer norsk klinisk praksis. Hovedandelen av pasientene hadde fått én tidligere VEGFR-TKI behandling, og de fleste av pasientene ble behandlet med enten sunitinib eller pazopanib. Andre pasientkarakteristika vurderes alt overveidene å være representative for norsk klinisk praksis.

Legemiddelverket godtar pasientpopulasjonen fra METEOR som grunnlag i den helseøkonomiske analysen.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Det antas at kabozantinib vil bli gitt i henhold til godkjent preparatomtale, dvs. i andrelinjebehandling eller senere til pasienter med avansert nyrecellekarsinom, og så lenge det er observert en klinisk fordel, eller til behandlingen ikke lenger tolereres av pasienten. Vi tolker det slik at så lenge det er observert en klinisk fordel, foregår behandling frem til sykdomsprogresjon. Etter sykdomsprogresjon finnes det alternativ tredjelinjebehandling.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Dosering av kabozantinib i METEOR samsvarer med godkjent dosering på 60 mg en gang daglig. Pasienter fikk lov til å fortsette behandlingen etter påvist radiografisk progresjon. 38 % av pasientene som ble randomisert til behandling med kabozantinib fortsatte behandlingen etter progresjon. Median

behandlingstid i intervensjonsarmen var 8,3 mnd, hvorav 62 % av pasientene fikk redusert doseringen underveis i studien. Median daglig dose var 43 mg kabozantinib.

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

Behandlingstid for kabozantinib estimeres i produsentens hovedanalyse basert på data for Time to treatment discontinuation (TTD) fra METEOR og er parametrisert med funksjonen lognormal. Median tid på behandling i modellen er 8,72 mnd.

Legemiddelverkets vurdering

Intervensjonen i modellen er i hovedsak i henhold til godkjent indikasjon og hva som kan forventes i klinisk praksis. Ettersom dette er et nytt legemiddel som ikke er etablert klinisk praksis, foreligger det usikkerhet rundt behandlingens lengde.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Ut i fra godkjent bruksområde for kabozantinib, kliniske retningslinjer og innspill fra kliniske eksperter, vurderer Legemiddelverket at det mest aktuelle behandlingsalternativet til kabozantinib i andrelinje er everolimus 10 mg en gang daglig.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Dosering av everolimus i METEOR samsvarer med godkjent dosering på 10 mg en gang daglig. 31 % av pasientene som ble randomisert til behandling med everolimus fortsatte behandlingen etter radiografisk progresjon. Median behandlingstid i komparatorarmen var 4,4 mnd, hvorav 25 % av pasientene fikk redusert doseringen underveis i studien. Median daglig dose var 9 mg everolimus.

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

I produsentens helseøkonomiske analyse er everolimus komparator som gis i anbefalt dose 10 mg en gang daglig. Dette er i henhold til studiedata og norsk klinisk praksis. Median tid på behandling (TOT) i modellen er 4,66 mnd.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer i tråd med retningslinjer, kliniske eksperter og innsendt dokumentasjon at everolimus er mest relevant komparator. Dosering av everolimus i modellen er i henhold til METEOR og hva som kan forventes i klinisk praksis.

Legemiddelverket godtar modellering av komparator i den helseøkonomiske analysen.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Resultatene fra METEOR er oppsummert i tabellen under. Kabozantinib har vist bedre effekt på progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse.

Tabell 4 Resultat fra METEOR

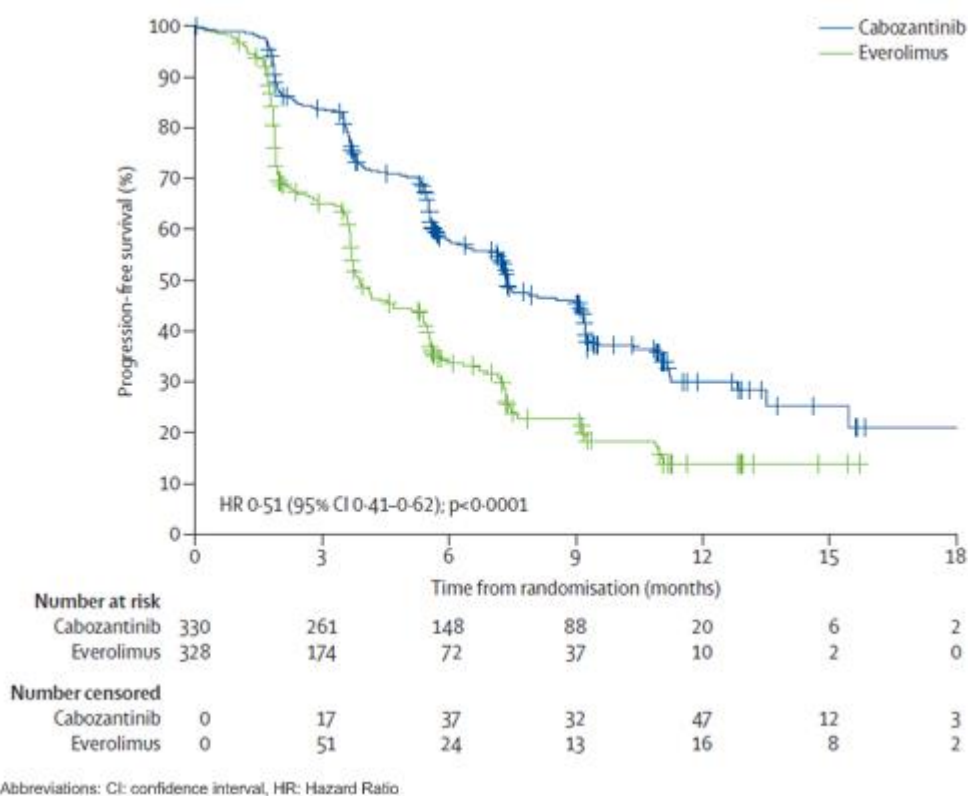
Endepunkt	Kabozantinib	Everolimus
PFS (median)	7,4 mnd	3,8 mnd
OS (median)	21,4 mnd	16,5 mnd
ORR	17 %	3 %

PFS

Det primære endepunktet, progresjonsfri overlevelse (PFS), ble vurdert i de 375 første randomiserte pasientene (n=187 kabozantinib; n=188 everolimus). Kabozantinib hadde statistisk signifikant bedre effekt på PFS, som vist i figuren under (median oppfølgingstid var 11,4 måneder). Median PFS var 7,4 måneder (95 % KI 5,6 – 9,1) for pasienter behandlet med kabozantinib og 3,8 måneder (95 % KI 3,7 – 5,4) for pasienter behandlet med everolimus, en forskjell på 3,6 måneder til fordel for kabozantinib. PFS ble vurdert av en uavhengig komité (IRC).

Andelen pasienter som fortsatte behandlingen, ut fra utprøvers vurdering, i minst 2 uker etter radiografisk bekreftet progresjon var omtrent lik i de to behandlingsgruppene. I kabozantinib-armen gjaldt dette 38 % av de aktuelle pasientene og i everolimus-armen var det tilsvarende tallet 31 %.

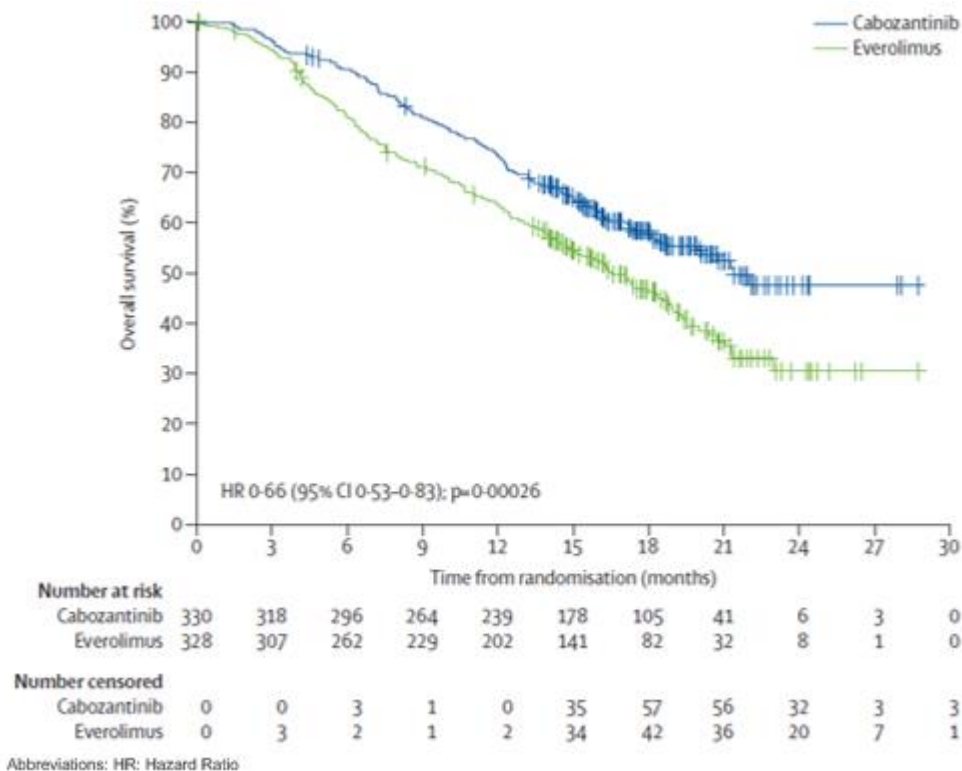
Post-hoc analyser av respons i disse pasientene viste at 7 % av pasientene i kabozantinib-armen og 8 % av pasientene i everolimus-armen hadde stabil sykdom eller partiell respons etter den initielle progresjonen.



Figur 1. Kaplan-Meier kurver over PFS fra METEOR.

OS

De sekundære endepunktene totaloverlevelse (OS) og objektiv responsrate (ORR) ble vurdert blant alle randomiserte pasienter i studien. Median oppfølgingstid for vurdering av OS var 18,7 måneder for kabozantinib-armen og 18,8 måneder for everolimus-armen. Analysen av OS viste at kabozantinib hadde signifikant effekt og gav økt OS sammenliknet med everolimus, som vist i figuren under. Median OS var 21,4 måneder (95 % KI 18,7 – ikke estimerbar) for pasienter behandlet med kabozantinib og 16,5 måneder (95 % KI 14,7 – 18,8) for pasienter behandlet med everolimus, en forskjell på 4,9 måneder til fordel for kabozantinib.



Figur 2. Kaplan-Meier kurver over OS fra METEOR.

ORR

Kabozantinib viste også signifikant bedre IRC-vurdert ORR ved tidspunktet for den primære PFS analysen (17 %, 95 % KI 13 – 22 for kabozantinib; 3 %, 95 % KI 2 – 6 for everolimus, $p < 0,001$). Alle responser var bekreftet partielle. Dette er også støttet av en reduksjon i tumorstørrelse (SoD) post-baseline hos 75 % av pasientene i kabozantinib-armen og 48 % av pasientene i everolimus-armen.

Median responsvarighet ble ikke nådd for kabozantinib (95 % KI 7,2 – ikke estimerbar), mens den var 7,4 måneder for everolimus (95 % KI 1,9 – ikke estimerbar).

Innsendt modell.

I den helseøkonomiske modellen ble PFS og OS data fra METEOR-studien anvendt for å estimere andelen pasienter i de ulike helsestadiene i kabozantinib- og everolimus-armene. Andelen pasienter i progrediert fase (PD) ble regnet ut som differansen mellom OS og PFS. Pasientdataene for OS, PFS og tid til behandlingsslutt (TTD) ble parametrisert og framskrevet for å estimere overganger til de ulike stadiene i modellen. Kurvetilpasninger for PFS, OS og TTD ble testet ved flere ulike parametriske funksjoner; eksponentiell, Weibull, Gompertz, loglogistisk, lognormal og generalisert gamma. Funksjonen med best statistisk tilpasning basert på AIC, korrigert AIC og BIC ble valgt.

Parametrisering av PFS

PFS ble parametrisert og framskrevet med loglogistisk funksjon fordi denne gav best statistisk tilpasning basert på de ovenfornevnte statistiske kriterier. De to behandlingsarmene ble parametrisert uavhengig av hverandre for å ta hensyn til avvik fra proporsjonal hasard (PH). Hvorvidt antagelsen om PH var oppfylt eller ikke, ble ikke vist i innsendt dokumentasjon. De andre funksjonene ble testet i scenarioanalyser.

Parametrisering av OS

På tilsvarende måte ble pasientdata for OS fra METEOR parametrisert og framskrevet, og basert på statistisk tilpasning, ble loglogistisk funksjon valgt. De to behandlingsarmene ble parametrisert uavhengig av hverandre for å ta hensyn til avvik fra proporsjonal hasard (PH). Hvorvidt antagelsen om PH var oppfylt eller ikke, ble ikke vist i innsendt dokumentasjon. De andre funksjonene ble testet i scenarioanalyser.

Parametrisering av TTD

I modellen er TTD bestemt av andelen pasienter som mottar behandling til enhver tid. TTD fra METEOR-studien ble parametrisert og framskrevet med lognormal funksjon fordi denne gav best statistisk tilpasning. TTD for de to behandlingsarmene ble også individuelt parametrisert.

Legemiddelverkets vurdering

Dataene fra METEOR har nådd median og dette er en fordel ved parametrisering og framskrivning av effektdata. For alle de tre utfallsmålene er behandlingsarmene individuelt parametrisert uten at det vises om PH er oppfylt eller ikke. Dette er en svakhet ved dokumentasjonen, men medfører sannsynligvis ikke noen betydelige feil. Kabozantinib og everolimus har ulik virkningsmekanisme, og at det dermed kan være at avvik fra PH er sannsynlig. Det framkommer av innsendt dokumentasjon at vurderingene rundt hvilken parametrisk funksjon som er best tilpasset utelukkende er basert på statistiske kriterier for kabozantinib. Vurdering av biologisk og klinisk plausibilitet er ikke gjort. Dessuten viser de statistiske kriteriene (AIC, korrigert AIC og BIC) at for både PFS og OS viste andre funksjoner bedre tilpasning til everolimus-dataene fra METEOR enn de IPSEN har valgt. Legemiddelverket har derfor vurdert klinisk plausibilitet og langtidsoverlevelse samt visuell kurvetilpasning.

Modellen til IPSEN gir ingen mulighet til visuell vurdering av hvor godt en bestemt parametrisk funksjon passer Kaplan-Meier data fra METEOR. Legemiddelverket mener dette er en svakhet og velger derfor å sammenholde median for de to behandlingsarmene fra METEOR med estimert median fra modellen samt estimert inkrementell median for å vurdere tilpasning. Legemiddelverket vurderer også langtidseffekten på OS ved å beregne andel pasienter i live etter 10 år og om denne andelen er klinisk plausibel for den aktuelle pasientpopulasjonen.

PFS

For PFS viser AIC/BIC at det er lognormal, loglogistisk og generalisert gamma som har best tilpasning og det er små numeriske forskjeller mellom disse tre kurvene. De andre funksjonene viser relativt sett større forskjeller i AIC/BIC verdier. Lognormal, loglogistisk og generalisert gamma funksjon gir alle liknende underestimert median inkrementell PFS for kabozantinib versus everolimus sammenliknet med KM data

fra METEOR. Endring av PFS framskrivning gir små utslag på kostnad per kvalitetsjustert leveår. Loglogistisk funksjon beholdes for PFS.

TTD

I METEOR-studien var det behandling til progresjon, men pasienter kunne fortsette behandlingen etter radiografisk progresjon vurdert etter legens skjønn.

OS

For OS viser AIC/BIC at det er loglogistisk, Weibull og generalisert gamma som har best tilpasning og det er små numeriske forskjeller mellom disse tre kurvene. De andre funksjonene viser relativt sett større forskjeller i AIC/BIC verdier. Endring av OS-framskrivning gir store utslag på kostnad per kvalitetsjustert leveår for enkelte funksjoner (Weibull), men kun mindre for andre. Weibullfunksjonen gir ingen overlevelse ved 10 år samtidig som den krysser PFS kurvene ved henholdsvis 5 og 6 år for everolimus og kabozantinib. Slik sett er en Weibull-framskrivning ikke plausibel her. Loglogistisk og generalisert gamma funksjon gir liknende estimater for median, men begge overestimerer median OS for kabozantinib i noen grad i forhold til data fra METEOR. Samtidig er det en mindre underestimering av median OS for everolimus. Dette kan indikere at begge funksjonene over et livstidsperspektiv gir for stor OS gevinst til fordel for kabozantinib. Ingen av de andre mulige funksjonene justerer dette. Loglogistisk funksjon anslår at 3,7 % av pasientene i everolimus-armen og 5,4 % av pasientene i kabozantinib-armen er i live etter 10 år, hvilket er i samsvar med estimert 10-årsoverlevelse i tidligere metodevurdering for tilsvarende pasientpopulasjon (1). Generalisert gammafunksjon i modellen til IPSEN estimerer 0 % overlevelse ved 10 år for begge armer, noe Legemiddelverket anser for å være et mindre realistisk anslag for denne pasientpopulasjonen. Legemiddelverket velger på bakgrunn av dette å benytte loglogistisk framskrivning av OS. Loglogistisk funksjon gir på grunn av sin antagelse om underliggende risiko, en lang hale, noe som indikerer langtidsoverlevelse. Legemiddelverket justerer for dette ved valg av tidshorisont, se kap 4.1.1.

Legemiddelverket godtar parametriseringen av effektdata i modellen

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Uønskede medisinske hendelser (AE) forekom hos alle pasientene i METEOR-studien. AE av alvorlighetsgrad 3 og 4 ble registrert i 71 % av pasientene i kabozantinib-armen og 60 % i everolimus-armen og er omtalt i tabellen under.

Tabell 5 Uønskede medisinske hendelser (AE) av alvorlighetsgrad 3 og 4

	Kabozantinib (n=331)	Everolimus (n=322)
Hypertensjon	15 %	4 %
Diare	13 %	2 %
Tretthet (fatigue)	11 %	7 %
Hånd/fot-syndrom (PPES)	8 %	1 %
Anemi	6 %	17 %

Hyperglykemi	1 %	5 %
Hypomagnesemi	5 %	0

Alvorlige uøskende medisinske hendelser (SAE) av grad 3 eller høyere forekom i 39 % av pasientene i kabozantinib-armen og 40 % i everolimus-armen og er omtalt i tabellen under.

Tabell 6 Alvorlige uøskende medisinske hendelser (SAE) av grad 3 eller høyere

	Kabozantinib	Everolimus
Abdominalmerter	3 %	1 %
Pleuraeffusjon	2 %	2 %
Pneumoni	2 %	4 %
Lungeemboli	2 %	< 1 %
Anemi	2 %	3 %
Dyspné	1 %	3 %

Dosereduksjon forekom i 62 % av pasientene i kabozantinib-armen og hos 25 % av pasientene i everolimus-armen. Median daglig dose var 43 mg kabozantinib og 9 mg everolimus.

Avsluttet behandling grunnet AE/SAE var omtrent like hyppig forekommende i de to behandlingsgruppene (12 % i kabozantinib-armen vs 11 % i everolimus-armen). Den hyppigst forekommende årsaken til at pasienter avsluttet behandlingen i begge grupper var sykdomsprogresjon.

Innsendt modell

Sikkerhetsdata (AE/SAE) er hentet fra METEOR-studien og vises i tabellen under. Det er kun AE med forekomst ≥ 5 % og med en alvorlighetsgrad på 3 og 4 som er inkludert i analysen. AE blir inkludert i modellen som et engangstilfelle i første syklus.

Tabell 7 Sikkerhetsdata benyttet i analysemodellen

Adverse event	Cabozantinib	Everolimus
Anaemia	6 %	17 %
Diarrhoea	13 %	2 %
Fatigue	11 %	7 %
Hypertension	15 %	4 %
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome (PPES)	8 %	1 %

Legemiddelverkets vurdering

Bivirkninger har liten betydning for resultatet av den helseøkonomiske analysen.

3.4.3 Helsenytt/helsetap

Innsendt dokumentasjon

Nyttevektene (QALY-vektene) som er brukt i den helseøkonomiske modellen er basert på følgende:

Nyttevektene som beskriver livskvaliteten til pasientene i de ulike helsetilstandene relatert til metastatisk

nyrekreft, er basert på pasientenes svar på EQ-5D-5L-spørreskjemaet i METEOR. Pasientene besvarte dette skjemaet ved ulike, forhåndsbestemte tidspunkter underveis i behandlingen. Produsenten har så brukt britiske verditariffer i omdannelsen av pasientenes svar til nyttevekter. Nyttetap relatert til bivirkninger ble også målt i METEOR og det er antatt en varighet på fire uker med samme nytteap på tvers av alle bivirkninger.

Innsendt modell

Nyttevektene som er benyttet i modellen er som følger:

Progresjonsfri (PFS)	Progresjon (PD)	Nyttetap bivirkning
0,817	0,777	-0,04

Legemiddelverkets vurdering

Produsenten har brukt et veletablert måleinstrument med flere måletidspunkt. Måletidspunktet for progresjon ble gjort 30 dager etter siste dosering og kan derfor muligens være noe overestimert. Dette er en relativt vanlig svakhet med måletidspunkter i kliniske studier. Produsenten har selv sendt inn en sammenligning av nyttevektene med andre lignende saker. Nyttevektene som er framkommet av METEOR er noe høyere enn sammenligningsalternativene i litteraturen, men størrelsen på differansen mellom tilstandene er sammenlignbare. Forskjellen kan også komme av at helserelatert livskvalitet ble målt med EQ-5D-5L i METEOR til sammenligning med EQ-5D-3L som har vært oftest brukt tidligere. Legemiddelverket har imidlertid behandlet andre saker hvor nyttevektene har vært høyere enn det som er framkommet av METEOR. Det er mulighet for å endre nyttevektene i modellen.

4 ØKONOMISK ANALYSE

I den økonomiske analysen sammenlignes kabozantinib med everolimus til behandling av avansert nyrecellekarsinom etter tidligere VEGF-rettet behandling. I analysen inngår beregninger av kostnader, leveår og kvalitetsjusterte leveår.

Firma har også sendt inn en analyse der kabozantinib sammenliknes med «best supportive care» og nivolumab. Legemiddelverket har ikke vurdert disse analysene inngående da vi vurderer everolimus som den mest relevante komparatoren. Analysen mellom kabozantinib og «best supportive care» er imidlertid nyttig å se hen til, ettersom kostnadseffektiviteten mellom everolimus og «best supportive care» ikke er kjent.

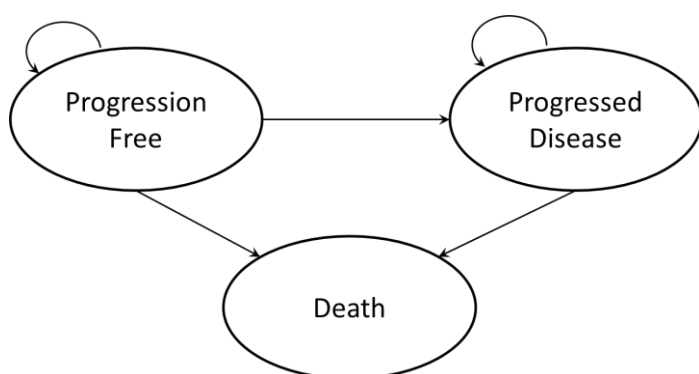
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

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 som inkluderer tre stadier:

- PF (progresjonsfri sykdom)
- PD (progresdiert sykdom)
- Død

Modellen går i firmaets hovedanalyse over 25 år og har en sykluslengde på fire uker. Hele populasjonen begynner ved modellens start i PF hvor pasienten har progresdiert på VEGFR behandling. Etter hver syklus kan populasjonen enten forbli i initialt stadium, eller gå over i et verre stadium. Død er modellert som et absorberende stadium.



Figur 3 Modellstruktur

I firmaets 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 total overlevelse og PFS er progresjonsfri overlevelse.

Legemiddelverkets vurdering

Modellen er etter Legemiddelverkets vurdering godt beskrevet. Den er transparent og fleksibel, hvilket vil si at Legemiddelverket selv kan endre relevante inputdata i modellen. Legemiddelverket godtar innsendt modell.

4.1.1 Analyseperspektiv

Analysene er gjort med et helsetjenesteperspektiv, der kun de direkte kostnadene er inkludert og der merverdiavgift ikke er inkludert. Modellen diskonterer kostnader og nytte med 4 % per år og har en tidshorisont på 25 år i firmaets base case scenario.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener en tidshorisont på 25 år er for lang. Pasientene vil ventelig være eldre ved start av behandling enn i søkers analyse. Basert på svar fra kliniske eksperter og tall fra Kreftregisteret for diagnosetidspunkt mener Legemiddelverket at en median oppstartsalder på 65 år eller noe høyere er mer realistisk enn 62 år, som er brukt i firmaet analyse. Dessuten er det knyttet svært stor usikkerhet til eventuelle gevinster på langtidsoverlevelse av behandling med kabozantinib sammenliknet med everolimus.

Legemiddelverket har derfor satt tidshorisonten til 15 år i sin base case. Dette har imidlertid lite å si for resultatet av den økonomiske analysen, gitt Legemiddelverkets valg av parameterisering av kurver for totaloverlevelse (OS).

4.1.2 Kostnader (input data)

Direkte kostnader

Innsendt dokumentasjon

I modellen er det lagt til kostnader for stadiene PFS og PD, samt overgangskostnader ved overgang fra PD til død. Legemiddelkostnadene er basert på maks AUP og er hentet fra Legemiddelverkets nettsider. For innsendt scenario der kabozantinib sammenliknes med BSC er kostnadene ved BSC antatt å utgjøre 0 NOK. Det er inkludert flere valgmuligheter for etterfølgende behandling i analysene.

Dirstrubusjonen av etterfølgende behandling er basert på METEOR. Det er antatt at det ikke er en forsinkelse i oppstart av etterfølgende behandling.

Distribusjon av etterfølgende behandling

Treatment at entry	Subsequent Treatment					
	Axitinib	Everolimus	Sunitinib	Sorafenib	Pazopanib	BSC
Cabozantinib	17.0%	29.0%	5.2%	0.0%	0.0%	48.8%
Everolimus	27.0%	0,0%	10.0%	9.5%	6.7%	47.0%
Nivolumab	24.2%	25.6%	6.8%	6.3%	9.0%	28.0%
BSC	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%

Varighet av etterfølgende behandling

Subsequent treatments	Duration (days)	Reference
Axitinib	220.8	(National Institute for Health and Care Excellence 2015)
Everolimus	167.6	(IPSEN 2016)
Sunitinib	118.7	(Hutson 2014)
Sorafenib	180.7	(National Institute for Health and Care Excellence 2015)
Pazopanib	109.6	(Rautiola 2014)

Legemiddelkostnader

Drug	Tablet dose/vial (mg)	Cost per package* (NOK)	Tablets per pack	Daily dose (mg)	Relative dose intensity (%)	Administration cost (NOK)	Daily cost (NOK)
Cabozantinib	20/40/60	58 165.67	30	20/40/60	100.0	N/A	1938.86
Everolimus	10	29 220.27	30	10	83.9	N/A	974.01
Axitinib	5	33 619.32	56	10	102.0	N/A	1200.69
Sorafenib	200	29 749.95	112	800	80.1	N/A	1062.50
Sunitinib	50	43 908.46	28	50	100.0	N/A	1463.62 ^a
Pazopanib	200	21 421.11	90	800	100.0	N/A	952.05

Helsetilstandskostnader

For tilstandene PF og PD, inkluderer modellen estimerte kostnader for forbruk av helsetjenester forbundet med sykdommen. Dette inkluderer monitoreringskostnader. Det er antatt en engangskostnad for overgangen fra progresjon til død. Antagelser om ressursbruk er basert på klinisk ekspertuttalelse.

Disease state	Resource	Frequency	Unit cost (NOK)	Unit cost source
Progression-free	CT scan	1 every 12 weeks	1190	(Unilabs 2016)
	Blood test	1 every 4 weeks	118	(Norwegian Physician Association 2016).
	Oncologist visit	1 every 4 weeks	663	(Norwegian Physician Association 2016).
	GP visit	1 every 4 weeks	363	(Norwegian Physician Association 2016).
Progression	CT scan	1 every 24 weeks	1190	As above
	Blood test	1 every 8 weeks	118	As above
	Oncologist visit	1 every 4 weeks	663	As above
	GP visit	1 every 4 weeks	363	As above
End of life costs	Various	One-off cost applied during the last 4 weeks of life	164 958	(Norwegian Directorate of Health 2016). 959W Palliativ dagbehandling i regi av palliativt senter 0,140. DRG palliative treatment 0.140*42081 NOK per day. This cost is multiplied by 28 days (4 weeks).

Bivirkningskostnader

Adverse Event	Cost (NOK)*	Treatment of AE	Source
Anaemia	3914	Interview with clinical expert 2016: DRG 816P	(Norwegian Directorate of Health 2016)
Diarrhoea	930	Interview with clinical expert 2016	(Norwegian Medicines Agency Price Database 2017)
Fatigue	663	Interview with clinical expert 2016:	(Norwegian Physician Association 2016).
Hypertension	764	Interview with clinical expert 2016:	(Norwegian Medicines Agency Price Database 2017)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	840	Interview with clinical expert 2016:	(Norwegian Medicines Agency Price Database 2017)

Legemiddelverkets vurdering

Prisen til kabozantinib har stor betydning for resultatene av den helseøkonomiske analysen.

Etterfølgende behandling var basert på METEOR og antatt umiddelbar oppstart. Antagelsene knyttet til etterfølgende behandling har liten innvirkning på resultatet. Det som kan bety noe er dersom fordelingen av etterfølgende behandling fra studien avviker i vesentlig grad fra det vi kan forvente i klinisk praksis. Andelen som får BSC i tredje linje kan framstå som for høyt sammenlignet med klinisk praksis. Videre er det plausibelt at kabozantinib også blir gitt i tredje linje til de som får nivolumab i andre linje, dersom kabozantinib blir innført. Kliniske eksperter har også bekreftet dette. Dette vil i så tilfelle føre til en lavere IKER.

De andre kostnadene betyr forholdsvis lite. Vi har derfor ikke gjort en inngående vurdering av disse kostnadsestimatene i denne sammenheng. Engangskostnaden knyttet til slutten av livet er i midlertid noe høyere enn hva som vanligvis er brukt i tidligere metodevurderinger og er derfor justert ned til ca 51 000 NOK. Endringen har lite å si for resultatet.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets hovedanalyse

Tabell 8: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår.

	Kabozantinib	Everolimus	Differanse
Totale kostnader	1 049 291	433 696	615 595
Totale QALYs	2,168	1,712	0,457
Totale leveår	2,740	2,175	0,565
Merkostnad per vunnet QALY			1 347 814
Merkostnad per vunnet leveår			1 089 397

4.2.2 Legemiddelverkets analyse

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

- Endret tidshorisont til 15 år på grunn av avvik i alderen til pasientene i klinisk praksis, ikke dokumentert langtidseffekt og i samsvar med tidligere tilsvarende metodevurdering.
- Endret kostnadene ved livets slutt til omtrent 51 000 NOK.

Resultater Legemiddelverkets analyse:

Tabell 9: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår.

	Kabozantinib	Everolimus	Differanse
Totale kostnader	942 779	326 685	616 094
Totale QALYs	2,099	1,662	0,436
Totale leveår	2,651	2,112	0,539
Merkostnad per vunnet QALY			1 411 594
Merkostnad per vunnet leveår			1 142 198

Merkostnad per kvalitetsjusterte leveår av behandling med kabozantinib sammenlignet med everolimus beregnet med maksimal AUP eks mva er ca 1,4 millioner NOK.

Merkostnad per kvalitetsjusterte leveår av behandling med kabozantinib sammenlignet med everolimus beregnet med tilbudt LIS-pris er XXXXXXXXXX.

4.2.3 Sensitivitets- og scenarionalyser

BSC som komparator

IPSEN har også levert en analyse hvor kabozantinib er sammenlignet mot BSC. Legemiddelverket har ikke vurdert denne dokumentasjonen inngående. Resultatet av analysen med Legemiddelverkets justeringer som beskrevet over med maksimal AUP er en kostnad per kvalitetsjusterte leveår på 873 975 NOK.

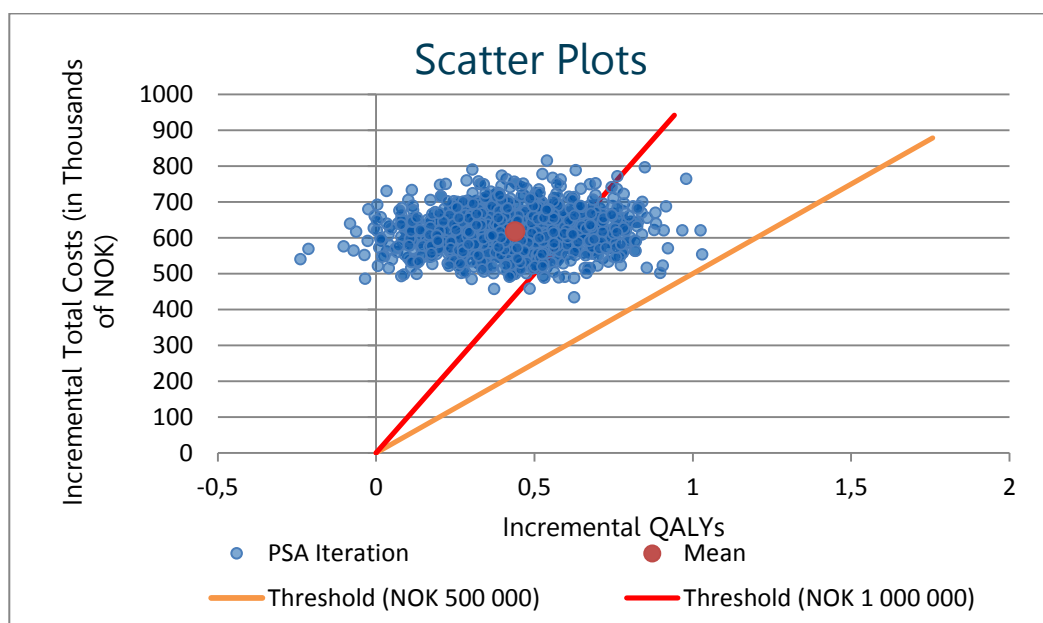
Merkostnad per kvalitetsjusterte leveår av behandling med kabozantinib sammenlignet med BSC beregnet med tilbudt LIS-pris er ca [REDACTED]

Sensitivitetsanalyser

Enveis sensitivitetsanalyser indikerer at følgende parametere betyr mest for modellresultatene:

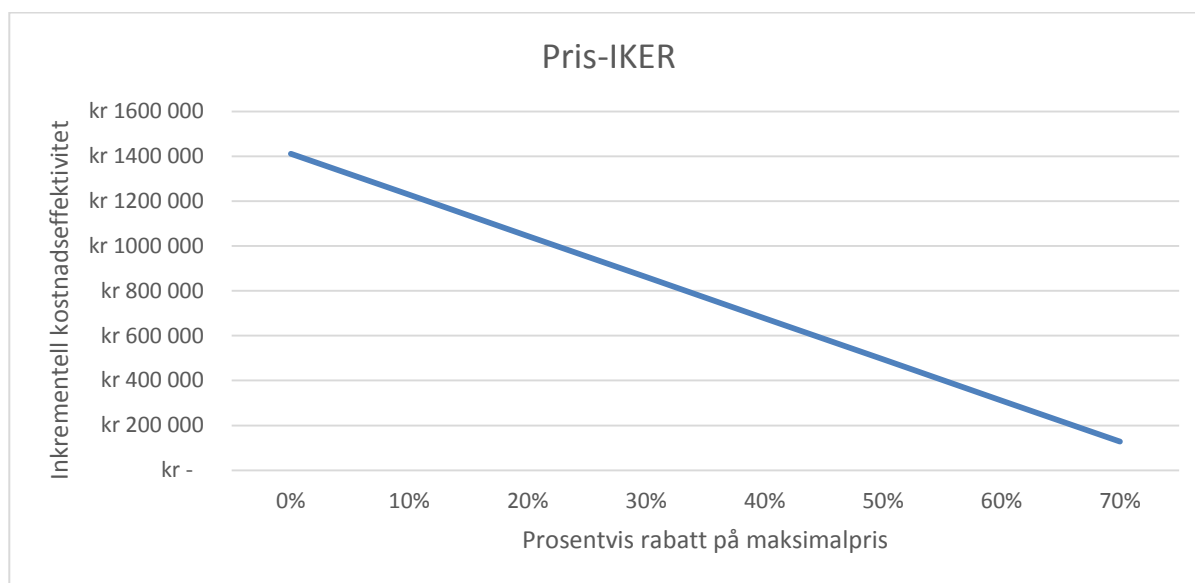
- Legemiddelkostnaden for kabozantinib
- Parametrisering av OS
- Doseintensitet for everolimus
- Livskvalitetsvekter

Legemiddelverket har også kjørt en proballistisk sensitivitetsanalyse med Legemiddelverkets hovedanalyse (maks AUP) som vist i figuren under. Analysen er kjørt med 1000 iterasjoner og den blå skyen indikerer alle IKER'e. Plasseringen av gjennomsnittet tilser at kabazantinib ikke er kostnadseffektiv med en betalingsvillighet på 500 000 og 1 million kroner.



Figur 4 Probabilistisk sensitivitetsanalyse

Kostnad per QALY ved ulike prisnivåer for kabozantinib er vist i figuren under.



Figur 5: IKER ved forskjellige nivåer ift. legemiddelpris med legemiddelverkets hovedanalyse.

4.3 LEGEMIDDELVERKET'S KONKLUSJON OM KOSTNADSEFFEKTIVITET

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av kabozantinib står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir.

I hovedanalysen er merkostnad for kabozantinib sammenlignet med everolimus:

1,4 millioner kroner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser (maks AUP). 1,15 millioner NOK per vunnet leveår med dagens legemiddelpriser (maks AUP)

■ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med en prisrabatt for kabozantinib.

Basert på disse resultatene mener Legemiddelverket at Cabometyx er en kostnadseffektiv behandling for pasienter med avansert nyrecellekarsinom etter tidligere vaskulær endotelvektstfaktor (VEGF)-rettet behandling, når man tar hensyn til alvorlighet.

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

5.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

I Legemiddelverkets budsjettanalyser brukes de følgende estimater som er basert på firmaets innsendelse av dokumentasjon. I analysene beregnes budsjettvirkningene for bruk av kabozantinib ihht. Indikasjon, dvs etter tidligere (førstelinje) behandling. Det er tidligere gjort en gjennomgang av pasientanslag for denne aktuelle pasientgruppen. Basert på data fra Kreftregisteret, er det estimert at 814 pasienter ble diagnostisert med nyrekreft i Norge i 2014, med forventet 2 % økning i insidens i de fem kommende årene. Det ble antatt at 30 % av de 814 har metastatisk nyrekreft ved diagnosetidspunktet, og at 70 % av disse igjen mottar behandling med legemidler. Antakelsene er basert på vurderinger av onkologer som firmaet har spurt i en tidligere metodevurdering, og på data fra andre land.

Av de 70 % pasientene som har «resectable disease», antas 25% å få tilbakefall, med påfølgende legemiddelbehandling. Alt i alt får dermed 39% av pasientene diagnostisert med nyrekreft 1.linje legemiddelbehandling. Av disse antas det at 50% av pasientene vil få 2.linjebehandling, og at 50 % av disse igjen får 3.linjebehandling. Dette medfører at justert fra forrige år, vil 158 pasienter antas få 2.linjebehandling og 79 pasienter antas fortsette til 3.linjebehandling. Dette er antakelser som gjelder for Norge samlet. Det vil kunne være lokale variasjoner i andeler i slike beregninger.

Legemiddelverket har basert antagelse om bruk av everolimus og aksitinib på tidligere tilbakemeldinger fra klinikere. Tilbakemeldingene har vært sprikende som vitner om lokale variasjoner. Det er antatt minkende bruk av disse i begge scenarioene, men med en større reduksjon dersom kabozantinib blir innført.

Legemiddelverket har videre i gjeldende metodevurdering konsultert tre onkologer om hvordan pasienter vil bli vurdert til å motta særlig nivolumab eller kabozantinib. Legemiddelverket legger til grunn en forventet vekst i bruk av nivolumab og kabozantinib de neste fem årene. I klinisk praksis er det forventet en differensiering av hvilke pasienter som er best egnet til å motta disse to behandlingene. Det er antatt at det er pasientene med raskt progredierende sykdom som vil ha best nytte av kabozantinib. Dette er begrunnet med en vanligvis forsinket respons av immunterapi, og derfor er det pasientene med en relativ langsom progresjon som vil få tilbud om nivolumab. Andelen av pasientene som er antatt å motta kabozantinib ugjør omtrent 1/3 i andre linje og 1/2 i tredjelinje. Det er også antatt at en andel av

pasientene ville fått tilbud om everolimus og aksitinib, men i hovedsak vil disse bli tilbudt i senere behandlingslinjer.

Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Cabometyx (kabozantinib) i de første fem årene er presentert i tabell 9. Dersom Cabometyx (kabozantinib) ikke innføres er antall pasienter som anslått i tabell 10.

Tabell 10: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med kabozantinib over den neste femårs-perioden – dersom legemidlet anbefales brukt.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Cabometyx (kabozantinib)	102	104	106	108	111
Afinitor (everolimus)	0	0	0	0	0
Inlyta (aksitinib)	16	16	16	17	17
Opdivo (nivolumab)	119	122	124	127	129

Tabell 11: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med kabozantinib den neste femårs-perioden – dersom legemidlet IKKE anbefales brukt.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Cabometyx (kabozantinib)	0	0	0	0	0
Afinitor (everolimus)	16	16	16	17	17
Inlyta (aksitinib)	83	85	86	88	90
Opdivo (nivolumab)	138	141	144	147	150

5.2 ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN

For kabozantinib og everolimus er utgifter per behandling per pasient basert på Legemiddelverkets hovedanalyse av kostnadseffektivitet med firmaets helseøkonomiske modell, se avsnitt 4.2.2. For Nivolumab har Legemiddelbruk anvendt innsendt analyse basert på ITC men endret noen forutsetninger for å matche med tidligere metodevurdering. For å kunne bruke utgiftstallene fra den helseøkonomiske modellen i budsjettanalysene har vi inkludert mva i utgiftene og simulert modellen uten diskontering av kostnader.

For de andre legemidlene er utgifter per behandling per pasient basert på legemiddelpriser og antakelser om behandlingens lengde hentet fra tidligere kliniske studier med disse legemidlene.

Median behandlingstid er under ett år for de to behandlingene. Vi har derfor forenklet og plassert alle utgiftene for en pasient i ett år.

Vi har i budsjettberegningene kun tatt med utgiftene til kreftlegemidlene da disse utgjør den vesentligste delen av utgiftene.

Kostnadene per pasient blir da som følger (basert på maksimalpriser):

Kabozantinib 1 048 075 kr og everolimus 226 409 kr.

5.3 BUDSJETTVIRKNING

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden fra første til femte år er presentert i tabell 12.

Tabell 12: Forventet budsjettvirkning av produkt ved aktuell indikasjon (i million kroner)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Cabometyx (kabozantinib) innført	239,0	244,8	248,7	253,6	258,7
Cabometyx (kabozantinib) ikke innført	196,2	200,1	204,1	208,2	212,4
Budsjettvirkning av innføring	42,8	43,7	44,6	45,4	46,3

Budsjettvirkningen av å innføre kabozantinib beregnet med maksimal AUP er ca 46 millioner NOK.

Budsjettvirkningen kan varieres ved å differensiere hvilke legemidler som blir foretrekt. I hovedsak kan det trekkes frem at desto høyere markedsandel det kan forventes at nivolumab har i dagens marked dersom kabozantinib ikke blir innført, desto lavere budsjettvirkning blir det av å innføre kabozantinib.

- Konklusjon budsjettkonsekvenser:

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 46 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret.

Med dagens og tilbudt LIS-pris er budsjettvirkning av å innføre Cabometyx [REDACTED] NOK inkl mva.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

6 DISKUSJON OG KONKLUSJON

Kabozantinib gitt i 2. eller senere linjes behandling har vist klinisk relevant effekt hos pasienter med avansert nyrecellekarsinom sammenliknet med everolimus. Sykdommen er en meget alvorlig sykdom som har dårlig prognose med dagens standardbehandling.

Dokumentasjon for effekt og sikkerhet er fra en randomisert multisenterstudie (METEOR) som inkluderte pasienter med avansert nyrecellekarsinom som tidligere hadde fått førstelinjebehandling (VEGF-rettet behandling). I METEOR-studien sammenliknes kabozantinib direkte mot everolimus. Studien viste at behandling med kabozantinib hadde signifikant effekt og gav økt totaloverlevelse sammenliknet med everolimus. I tillegg er det levert analyse med BSC og nivolumab som komparatorer basert på en ITC.

Legemiddelverket har vektlagt kostnadsnytteanalysen av kabozantinib sammenliknet med everolimus. Likevel har det vært flere analyser tilgjengelig som har opplyst vurderingen av kabozantinib. Everolimus har ikke blitt metodevurdert tidligere, og kan derfor ikke konkluderes som kostnadseffektiv behandling. Imidlertid kan resultatet av analysen av kabozantinib mot BSC gi indikasjoner på at everolimus sannsynligvis er kostnadseffektiv sammenliknet mot BSC.

Det er videre også antatt at kabozantinib vil kunne være et oralt alternativ for nivolumab for de riktige pasientene. Tilbakemelding fra klinikere er at nivolumab vil bli mest brukt i andrelinje til pasienter med langsom progresjon. Kabozantinib egner seg best til pasienter med en rask progresjon. Denne antagelsen indikerer at kabozantinib og nivolumab sammen foretrekker bruk av aksitinib og everolimus, selv om nivolumab har fått godkjent bruk på et tidligere tidspunkt.

Momenter som kan bidra til at kostnadseffektiviteten er dårligere enn beregnet

- Langtidseffekten er dårligere enn antatt
- Behandling gis etter at pasienten har progrediert uten at den ekstra behandlingen gir økt OS
- Dersom everolimus får en prisreduksjon

Momenter som kan bidra til at kostnadseffektiviteten er bedre enn beregnet

- Langtidseffekten er bedre enn antatt
- Klinisk praksis viser at kortere behandlingstid er det mest plausible – uten at behandlingseffekten blir dårligere.
- Dersom vi legger til grunn nivolumab som komparator

7 KONKLUSJON

Legemiddelverket mener at når man tar hensyn til alvorlighet, klinisk relevant effekt og kostnadseffektivitet samt usikkerhet i analysene er det sannsynlig at merkostnadene står i et rimelig forhold til mervytten behandling med kabozantinib gir.

Statens legemiddelverk, 05-09-2017

Kristin Svanqvist (e.f.)
enhetsleder

Elin Bjørnhaug
Christina Sivertsen
Randi Krontveit

REFERANSER

1. Statens legemiddelverk. Nivolumab (Opdivo) til andrelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom 2016 [updated [18.08.2017]. Available from: [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Nivolumab_\(nyre\)%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Nivolumab_(nyre)%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf).
2. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med nyrecellekreft (RCC). 2015.
3. EMA. Preparatomtale (SPC) - Cabometyx (kabozantinib) [updated [18.08.2017]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004163/WC500214071.pdf.
4. EMA. Preparatomtale (SPC) - Afinitor (everolimus) [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001038/WC500022814.pdf.
5. (EMA) C. CHMP Assessment Report - CABOMETYX. 2016.

APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket har benyttet en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling med everolimus.

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. Kilder for alder er basert på de nasjonale retningslinjer og informasjon fra klinikere.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette QALY_A. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2016) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre². 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)³ og Burström et al (2001)⁴. Tabell 14 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A. Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5) $APT = QALY_{SA} - P_A$
- 6) Det relative prognosetapet (RPT) er gitt ved $RPT = APT / QALY_{SA}$

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

³ 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.

⁴ 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.

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

Tabell 13 Beregning av avlovlighetsgrad

Alder	A	65
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _A	15,4
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	1,8
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	13,6
Mistet som følge av sykdom i % av forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (relativt prognosetap)	RPT	88,3%

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på 13,6 QALY.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Feil! Fant ikke referansekilden. 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)⁵.

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.

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

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

APPENDIKS 2: 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 behandlingsmessige 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 legemiddelprodusenten 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 foretrekkes 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 sykehusinnleggelser, 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 sensitivitetsanalyse (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 *sensitivitets*analyse 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 sensitivitetsanalyse (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 sensitivitetsanalyse 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)

IPSEN har ikke levert kommentar til metodevurderingen av kabozantinib.