



# Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016) og 21 (2024-2025), og vedtatt av Stortinget. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, [www.nyemetoder.no](http://www.nyemetoder.no).

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

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

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

Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet. DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen) i metodevurderingen. Dette utredes av den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

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

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene

inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt etter ønske fra legemidlets rettighetshaver. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forvaltningsloven § 13 første ledd, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmeside ([www.dmp.no](http://www.dmp.no)).

# Sammendrag

## Metode

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

DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Institut Produits Synthèse AB (heretter IPSEN). De regionale helseforetakene har oppnevnt to medisinske fagekspertter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av virkestoff i behandlingsalgoritmen, pasientanslag, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon og forventede effekter av behandling på lang sikt.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2025_048: Kabozantinib til behandling av voksne pasienter med ikke-operable eller metastatiske, veldifferensierte ekstrapankreatiske (epNET) og pankreatiske (pNET) neuroendokrine tumorer som har utviklet seg etter minst en tidligere systemisk behandling med unntak av somatostatinanaloger.  En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse), basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, gjennomføres av Direktoratet for medisinske produkter. Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.
Legemiddelfirma	Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB
Preparat	Cabometyx
Virkestoff	Kabozantinib
ATC-kode	L01EX07
Aktuell indikasjon	Kabozantinib til behandling av voksne pasienter med ikke-operable eller metastatiske, veldifferensierte ekstrapankreatiske (epNET) og pankreatiske (pNET) neuroendokrine tumorer som har utviklet seg etter minst en tidligere systemisk behandling med unntak av somatostatinanaloger.
Virkningsmekanisme	Kabozantinib hemmer flere reseptortyrosinkinaser involvert i tumorvekst og angiogenese, patologisk benremodellering, legemiddelresistens og metastatisk progresjon av kreft. Kabozantinib hemmer reseptorene MET og VEGF. I tillegg hemmer kabozantinib andre tyrosinkinaser, inkl. RET, ROS1, TYRO3, MER, GAS6 reseptoren (AXL), stamcellefaktorreseptoren (KIT), TRKB, FMS-lignende tyrosinkinase-3 (FLT3) og TIE-2.
Dosering	Den anbefalte dosen er 60 mg kabozantinib administrert per oralt én gang daglig. Behandlingen bør fortsette til pasienten ikke lenger har klinisk nytte av behandlingen eller til det oppstår uakseptabel toksisitet. Når dosereduksjon er nødvendig, anbefales det å redusere til 40 mg daglig, og deretter til 20 mg daglig
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja <input checked="" type="checkbox"/> Type: <i>Kostnad-per-QALY og budsjettanalyse</i> Nei <input type="checkbox"/>
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Kommentar	Den pivotale studien for den aktuelle indikasjonutvidelsen (CABINET) inkluderte en heterogen pasientpopulasjon med hensyn til primær sykdomslokalisasjon. For å reflektere denne variasjonen ble den helseøkonomiske modellen delt inn i to hovedpopulasjoner: pNET- og epNET. Videre ble pasienter med neuroendokrine tumorer i lungene (lunge-NET) analysert separat som en undergruppe innen epNET-populasjonen.
-----------	---

## Sykdom

<b>Ikke-operable eller metastatiske, veldifferensierte ekstrapankreatiske (epNET) og pankreatiske (pNET) neuroendokrine tumorer som har utviklet seg etter minst en tidligere systemisk behandling med unntak av somatostatinanaloger.</b>	
Om sykdommen	Veldifferensierte neuroendokrine karsinomer er sjeldent forekommende, langsomt voksende svulster som oppstår fra hormonproduserende (neuroendokrine) celler. De kjennetegnes av strukturert, organisert vekst samt uttrykk av somatostatinreseptorer (SSTR), noe som gjør dem følsomme for behandling med somatostatinanaloger og SSTR-rettet terapi (1, 2). epNET forekommer vanligst i mage-tarmkanalen og lungene, mens pNET oppstår i bukspyttkjertelen. Prognosen varierer etter primærlokalisasjon, Ki-67 indeks, hormonproduksjon og utbredelse. Høygradige svulster (basert på mitotisk rate og Ki-67-indeks) har et mer aggressivt forløp og dårlig prognose (3).
Pasientgrunnlag i Norge	Det diagnostiseres årlig ca. 580 nye tilfeller av høyt differensierte neuroendokrine svulster (NET) (4). IPSEN anslår at omtrent 34 pasienter årlig (i år 5) vil motta behandling med kabozantinib i aktuell indikasjon dersom metoden innføres. Dette anslaget er noe lavere enn estimatene fra medisinske fagekspertene som forventer et pasientantall på mellom 40 og 80 per år.
Behandling i norsk klinisk praksis	<p>Behandling for ikke-operabel eller metastatisk NET er beskrevet i HelseDirektoratets nasjonale handlingsprogram sist oppdatert i 2026 (5). For pNET inkluderer behandlingen somatostatinanaloger (SSA), «peptide receptor radionuclide therapy» (PRRT), everolimus, sunitinib eller kjemoterapi. For pNET grad 1 og 2 gis ofte SSA først, etterfulgt av PRRT eller kjemoterapi (basert på SSTR-status og tumorprogresjon). Everolimus eller sunitinib gis vanligvis i en senere behandlingslinje. Ved NET grad 3 brukes PRRT som førstelinje (hvis SSTR-positiv sykdom), ellers gis kjemoterapi.</p> <p>Likartet behandling gis også for epNET. Ved tynntarms NET (siNET) og kolon NET gis SSA som standard i førstelinje og PRRT i andrelinje (hvis tumoren er SSTR positiv), etterfulgt av everolimus i tredje linje. Andre gastrointestinale NET (GINET og rektale NET) følger behandlingen for pNET.</p> <p>For lunge NETs, anbefales SSA som førstelinje, og PRRT eller everolimus (Ki-67 &lt;20 %) som andrelinje. Kjemoterapi vurderes i enkelte tilfeller, og behandlingen ligner på tilnærmingen for pNET.</p> <p>Utover tredje linje finnes ingen nasjonale retningslinjer. Behandling består av tyngre kjemoterapi, dersom pasienten tolerer dette. SSA kan gis for symptomlindring.</p> <p>Ifølge de medisinske fagekspertene vil kabozantinib primært være et alternativ i senere behandlingslinjer, dvs. etter SSA, PRRT og everolimus (epNET) og/eller kapecitabin/temozolomid (CAPTEM, pNET), men før tyngre kjemoterapi. Hvilket alternativ som vil benyttes (kabozantinib, everolimus (om ikke gitt i andre linje) eller sunitinib) vil vurderes individuelt i forhold til sykdom, komorbiditet og bivirkningsprofi. Kabozantinib blir da mest aktuelt som tredje til femte linjes behandling hos pasienter med godt funksjonsnivå. Hos utvalgte pasienter med manglende SSTR-opptak kan kabozantinib vurderes gitt i andre linje.</p>

## Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen DMP har lagt til grunn	
Populasjon	Voksne pasienter med ikke-operable eller metastatiske, veldifferensierte ekstrapankreatiske (epNET) og pankreatiske (pNET) neuroendokrine tumorer som har utviklet seg etter minst en tidligere systemisk behandling med unntak av somatostatinanaloger.
Intervensjon	Kabozantinib
Komparator	Beste støttebehandling (BSC)
Utfall	QALYs, leveår, ressursbruk
Hovedkilde til effektdata	CABINET, fase 3, randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert
Analyseperspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorison	Livstid, tilsvarende 40 år

DMP har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse fra IPSEN og forutsetningene for denne. DMP har gjennomført egne analyser med utgangspunkt i den innsendte analysen. Resultatene fra analysene DMP mener er mest sannsynlig, er presentert i tabellene under. Resultater vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen for begge kohorter.

### Resultater for epNET pasienter, diskontert, maksimal AUP uten mva.

	Kabozantinib	Beste støttebehandling	Differanse (epNET)
	Kabozantinib	BSC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	576 952	160 633	416 318
Totale QALYs	1,66	1,59	0,07
Totale leveår	2,62	2,62	0,00
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			6 353 891
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			N/A*

\*Det er ikke vist overlevelsesgevinst for pasientene. Det er derfor ikke aktuelt å beregne merkostnad per vunnet leveår.

### Resultater for pNET pasienter, diskontert, maksimal AUP uten mva.

	Kabozantinib	Beste støttebehandling	Differanse (pNET)
	Kabozantinib	BSC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	777 258	146 137	631 121
Totale QALYs	3,01	2,86	0,14
Totale leveår	4,30	4,30	0,00
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			4 481 716
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			N/A*

\*Det er ikke vist overlevelsesgevinst for pasientene. Det er derfor ikke aktuelt å beregne merkostnad per vunnet leveår.

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

### DMPs vurdering av nytte:

Sikkerhet og effekt av kabozantinib ble evaluert i en multisenter, randomisert (2:1), dobbeltblind, placebokontrollert fase 3-studie (CABINET) hos voksne pasienter med ikke-operabel eller metastatisk veldifferensiert pNET (kabozantinib: N = 64; placebo: N = 31) og epNET (kabozantinib: N = 134; placebo: N = 69) som hadde progrediert etter minst én tidligere systemisk behandling, unntatt somatostatinanaloger (SSA). Studien inkluderte en betydelig andel pasienter i andre behandlingslinje (én tidligere linje i tillegg til SSA). Både for pNET og epNET finnes flere etablerte terapier utover førstelinje (+SSA) og det er således ikke klart hvorvidt studiepopulasjonen fullt ut representerer pasienter som har uttømt tilgjengelige behandlingsalternativer. Dermed kan placebo ha vært en suboptimal komparator for en andel av pasientene og nytten observert i studien, og som angis her, kan overestimere reell nytte av behandlingen for populasjonen omfattet av indikasjonen. For en reell sistelinjepopulasjon, der placebo er riktig sammenligningsalternativ, kan nytten muligens vurderes annerledes. Dette diskuteres under avsnittet *Usikkerhet*.

Pasientene ble fordelt i to separate kohorter (epNET og pNET), som ble analysert uavhengig. Behandlingsbytte fra placebo til kabozantinib ved sentralt verifisert sykdomsprogresjon ble først tillatt ved en protokollendring implementert to år etter studien åpnet for innrulling. Ved dette tidspunktet var 80 pasienter inkludert. Studien ble i tillegg stanset tidlig, etter anbefaling fra en uavhengig komité på bakgrunn av en interimanalyse, som viste en signifikant forbedring i utprøvervurdert progresjonsfri overlevelse (PFS). Det ble da åpnet for at samtlige placebopasienter kunne bytte til kabozantinib, uten krav om sentralt bekreftet sykdomsprogresjon. Resultater som benyttes i den helseøkonomiske modellen er fra det primære datakuttet (23.08.2023). Data på totaloverlevelse er presentert for et senere datakutt (04.09.2024), men dette er ikke benyttet i modellen.

Studien viste en signifikant PFS gevinst (primærendepunkt) for kabozantinib, med en hasard rate (HR) på 0,38 (95 % KI: 0,25–0,58) i epNET-kohorten og 0,23 (95 % KI: 0,12–0,42) i pNET-kohorten. Median PFS var 8,48 måneder (95 % KI: 7,46–12,45) for kabozantinib mot 3,98 måneder (95 % KI: 3,02–5,68) for placebo i epNET-kohorten, og 13,83 måneder (95 % KI: 8,87–16,95) for kabozantinib mot 4,47 måneder (95 % KI: 3,02–5,75) for placebo i pNET-kohorten.

Til tross for PFS-fordelen ble det ikke påvist noen signifikant overlevelsesgevinst. Ved det primære datakuttet var HR: 0,86 (95 % KI: 0,56, 1,31) for epNET kohorten og 0,95 (95 % KI: 0,45, 2,00) for pNET kohorten. Tilsvarende tall ved det oppdaterte datakuttet var HR: [REDACTED]

[REDACTED] for pNET kohorten. Analyser justert for behandlingsbytte ble presentert basert både på det primære datakuttet og det oppdaterte ad-hoc datakuttet. Ved tidspunktet for det primære datakuttet hadde 58 % av pasientene i begge kohortene byttet over fra placebo til åpen kabozantinib-behandling (29 % i epNET- og 39 % i pNET kohorten) eller mottatt annen antikreftterapi, mens ved den oppdaterte analysen hadde [REDACTED]

[REDACTED] IPSEN presenterte to ulike justeringsmetoder (IPCW og RPFT). HR for disse metodene ved det primære datakuttet var hhv. 0,65 (95 % KI: 0,39, 1,07) og 0,84 (95% KI: 0,55, 1,29) for epNET kohorten og 0,74 (95 % KI: 0,36 - 1,52) og 0,89 (95 % KI: 0,43 – 1,87) for pNET-kohorten. Tilsvarende punktestimat for HR ved det oppdaterte datakuttet var hhv. [REDACTED]

DMP vurderer at kabozantinib gir noe bedre nytte enn placebo, med en estimert økning på henholdsvis 0,14 og 0,07 kvalitetsjusterte leveår (QALY) for pNET og epNET kohortene. Kabozantinib forlenger tiden pasientene forblir progresjonsfrie, men eventuell overlevelsesgevinst er svært usikker og ikke dokumentert. DMP har derfor valgt å sette HR for OS = 1 i sin hovedanalyse.

Sikkerhetsdata viser en høyere andel grad  $\geq 3$  bivirkninger i kabozantinib-gruppen sammenlignet med placebo. De vanligste alvorlige bivirkningene ( $\geq 1$  %) er hypertensjon, utmattelse, lungeemboli, oppkast, diaré, kvalme og embolisme.

#### **DMPs vurdering av ressursbruk:**

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med kabozantinib er om lag 51 000 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. I den helseøkonomiske analysen er det også inkludert kostnader forbundet med livets slutfase, samtidig behandling og administrering av andre legemidler, uønskede hendelser, og kostnader knyttet til de ulike helsestadiene. Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med kabozantinib er ca. 580 000 NOK per epNET pasient og 780 000 NOK per pNET pasient (diskontert). Dette er 420 000 NOK og 630 000 NOK mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for beste støttebehandling.

DMP har estimert at merkostnad for kabozantinib sammenlignet med beste støttebehandling basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen er:

6,4 millioner NOK for epNET og 4,5 millioner NOK for pNET per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

Det er ikke vist og derfor ikke beregnet en overlevelsesgevinst for kabozantinib. Metoden er dominert av beste støttebehandling når det gjelder kostnad per vunnet leveår, som vil si at den gir like mange leveår, men til en høyere pris.

#### **DMPs vurdering av alvorlighet:**

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har estimert at alvorligheten av epNET og pNET behandlet med beste støttebehandling har et absolutt prognosetap (APT) på henholdsvis ca. 16 og 17 QALY.

#### **DMPs vurdering av budsjettvirkninger:**

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk kabozantinib ved behandling av epNET og pNET vil være om lag 45 millioner NOK i det femte budsjettåret. Det er lagt til grunn at 83 nye pasienter vil behandles med kabozantinib i det femte budsjettåret, i tillegg til noen få pasienter som behandles utover ett år. Beregningene er basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

#### **DMPs vurdering av usikkerhet:**

Det foreligger flere usikkerhetsmomenter knyttet til studiens interne og eksterne validitet. DMP har i sin hovedanalyse lagt til grunn målpopulasjonen definert i godkjent indikasjon (minst én tidligere systemisk behandling, unntatt SSA), som tilsvarer ITT-populasjonen i CABINET-studien. Komparatoren i studien var placebo i tillegg til beste støttebehandling. Det er imidlertid usikkert om

studiepopulasjonen fullt ut representerer pasienter som har uttømt alle tilgjengelige behandlingsalternativer (se under).

På bakgrunn av denne usikkerheten ble det ansett som relevant å også gjennomføre en analyse av pasienter i senere behandlingslinjer (fra tredje linje og utover, ekskludert SSA). IPSEN har imidlertid ikke levert en slik analyse, og populasjonen er derfor kun beskrevet deskriptivt.

Nedenfor oppsummeres de mest sentrale usikkerhetsmomentene. Flere av disse kan ha medført skjevheter i effektestimaterne, der størrelse og/eller retning er vanskelig å fastslå. Dette begrenser mulighetene for å adressere usikkerheten gjennom scenario- og/eller sensitivitetsanalyser:

#### **PFS:**

- PFS analysene sensurerte pasienter ved oppstart av ny antineoplastisk behandling og manglende vurdering etter baseline. Studien ble utført med placebo som mulig suboptimal kontroll for en andel av pasientene (se under), samt høy risiko for funksjonell ublinding. Dette kan ha ført til informativ sensurering og selektivt bortfall av pasienter med dårlig prognose. Høyere toksisitet og større grad av sensurering i intervensjonsarmen kan ha introdusert bias i effektestimaterne til fordel for kabozantinib.
- Studien inkluderte en betydelig andel pasienter som kun hadde mottatt én tidligere behandlingslinje, utover SSA (ca. 45 % i epNET og 30 % i pNET kohorten). DMP anerkjenner at antall mulige behandlingslinjer avhenger av blant annet SSTR-status og sykdomskarakteristika. Allikevel tilsier dataene at en andel av studiepasientene hadde andre mulige behandlingsalternativer ved inklusjon. For disse anses placebo være en suboptimal komparator. Dette illustreres videre av den høye andelen pasienter i begge armer som mottok aktiv etterfølgende behandling (ca. 45 % i kabozantinib-armene og 70 % i placeboarmene (hvorav drøyt 40 % byttet til kabozantinib)). Suboptimal komparator for en andel av pasientene indikerer at effektresultatene er overestimert til fordel for kabozantinib.
- Det mangler eksterne data for validering av framskrivning. Firmaets valg av log-normal framskrivningsfunksjon for intervensjonsarmen ser ut til å overpredikere langtidseffekten. DMP mener Weibull-framskrivningen har en bedre visuell tilpasning til KM-dataene, og velger denne i sin hovedanalyse.

#### **OS:**

- **OS-analyser uten justering for behandlingsbytte** indikerer ingen tydelig effektfordel for kabozantinib sammenlignet med placebo, hverken ved det primære eller oppdaterte datakuttet, der det observeres en numerisk fordel for placebo.
- **OS-analyser justert for behandlingsbytte** er anvendt i IPSENs grunnanalyse, for å korrigere for den konfunderende effekten av overgang fra placebo til kabozantinib. De justerte estimatene vurderes imidlertid ikke som tilstrekkelig robuste for helseøkonomisk modellering:
  - o Behandlingsbytte i CABINET-studien ble introdusert via en protokollendring og senere utvidet etter avblinding. Dette skaper en tids- og prognoseavhengig switching-mekanisme som svekker forutsetningene for vanlige justeringsmetoder, med risiko for skjevheter, overkorreksjon og inflasjon av effektestimater.
  - o HR varierer avhengig av justeringsmetode og datakutt. Primært datakutt (benyttet i IPSENs grunnanalyse) viser punkttestimat for HR i favør av intervensjonen, mens flertallet av analysene ved oppdatert datakutt gir  $HR \geq 1$ , som indikerer effekt i disfavør. Denne retningsendringen svekker resultatets robusthet og tolkbarhet. DMP mener det er mest relevant å vektlegge de oppdaterte, og dermed mer modne dataene.
  - o IPCW-analysen i epNET-kohorten er den eneste analysen som gir en  $HR < 1$  på tvers av datakutt. Denne benyttes i IPSENs grunnanalyse. DMP vurderer imidlertid metoden som mindre egnet på grunn av flere studiebegrensninger, inkludert liten

utvalgsstørrelse, høy andel behandlingsbytter og et begrenset antall hendelser. Videre ses en uoverensstemmelse mellom resultater publisert i EPAR og de som er presentert i innsendt dokumentasjon. Dette forsterker bekymringene knyttet til modellens sensitivitet for ulike forutsetninger.

- Den **eksterne validiteten av de justerte OS-analysene** er utfordrende. Som beskrevet ovenfor mottok en betydelig andel pasienter i begge armer etterfølgende kreftbehandling, noe som styrker antagelsen om at en andel av pasientene i komparatorarmen var underbehandlet. Behandlingsbytte til kabozantinib kan ha erstattet annen kreftbehandling for en del av disse pasientene, og det finnes per i dag ingen evidens som viser en effektfordel av kabozantinib sammenlignet med andre relevante behandlinger. Tvert imot indikerer eksplorative indirekte sammenligninger gjennomført av National Institute for Health and Care Excellence (NICE) en numerisk forskjell i OS i disfavør av kabozantinib sammenlignet med sunitinib og everolimus. Selv om disse funnene er usikre, antyder de at de justerte analysene kan overestimere OS-gevinsten. Samlet sett anses de justerte estimatene kunne ha begrenset validitet, ettersom etterfølgende behandling reflekterer ordinær klinisk praksis for en andel av pasientene.
- I en «sann» siste-linje populasjon, vil det trolig være en mer direkte kobling mellom PFS- og OS-gevinst, da OS ikke ville vært konfundert av senere-linje behandling. Det er imidlertid usikkert hvorvidt PFS-gevinsten fra ITT populasjonen i studien, kan ekstrapoleres til pasienter der samtlige tidligere linjer er uttømt. I CABINET studien ble det i epNET kohorten observert en numerisk reduksjon i relativ PFS-effektstørrelse med økende antall linjer (PFS HR = 0,36 ved én tidligere behandlingslinje og 0,57 ved  $\geq 3$  tidligere behandlinger). For pNET-kohorten var det ingen tilsvarende trend, men det lave antallet pasienter i denne gruppen gjør analysen sensitiv for tilfeldige variasjoner. En redusert relativ effektstørrelse mot placebo ved senere behandlingslinjer er biologisk plausibelt, da svulster ofte utvikler økt aggressivitet og resistens over tid. Dette gjør det vanskelig å kvantifisere størrelsen på en evt. PFS / OS-gevinst i siste behandlingslinje.

Basert på ovenstående vurderes **PFS estimatene fra studien trolig å være overestimert**. Omfanget av en slik overestimering kan ikke kvantifiseres på en pålitelig måte, og ethvert anslag vil være beheftet med betydelig usikkerhet. Det vurderes som **svært usikkert hvorvidt kabozantinib har en reell overlevelsesgevinst** sammenlignet med dagens behandling. DMP har derfor valgt å sette HR for OS = 1 i sin hovedanalyse. PFS-resultatene bør tolkes med forsiktighet, uten støttende OS-data.

### HRQoL

Dataene som er lagt til grunn for beregning av helserelatert livskvalitet (HRQoL) er begrensede og derfor usikre. Denne usikkerheten hensyntas i scenarioanalyser. Scenarioanalysene viser at HRQoL har svært stor innvirkning på IKER, helt opp til at kabozantinib blir dominert av beste støttebehandling. Dette er i hovedsak fordi DMP ikke har beregnet overlevelsesgevinst med kabozantinib, som betyr at all effektfordel tas ut i progresjonsfritt helsestadium.

DMP vurderer at det er stor usikkerhet knyttet til dokumentasjonen. Stor usikkerhet knyttet til dokumentasjon og beregningsmetoder skal, alt annet likt, gi lavere prioritet, jf. Prioriteringsmeldingen.

# Innholdsfortegnelse

<b>Forord</b> .....	<b>2</b>
<b>Sammendrag</b> .....	<b>4</b>
Metode.....	4
Sykdom.....	5
Helseøkonomisk analyse .....	6
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden.....	7
<b>Innholdsfortegnelse</b> .....	<b>11</b>
<b>Liste over tabeller</b> .....	<b>13</b>
<b>Liste over figurer</b> .....	<b>15</b>
<b>Logg</b> .....	<b>18</b>
<b>Forkortelser</b> .....	<b>20</b>
<b>1. Bakgrunn</b> .....	<b>21</b>
1.1 Oversikt over oppdraget .....	21
1.1.1 Intervensjon.....	21
1.1.2 Oppdragsramme .....	21
1.2 Ikke-operable eller metastatisk, veldifferensiert ekstrapankreatisk (epNET) og pankreatisk (pNET) neuroendokrin tumor etter minst en tidligere systemisk behandling med unntak av somatostatinanaloger. ....	22
1.3 Behandling av ikke-operable eller metastatisk, veldifferensiert epNET og pNET .....	23
1.4 Forventet plassering av kabozantinib i behandlingsalgoritmen .....	25
<b>2. Klinisk evidensgrunnlag</b> .....	<b>25</b>
2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier .....	25
2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier .....	25
<b>3. Analysemetode og PICO</b> .....	<b>29</b>
3.1 Problemstilling .....	29
3.2 Helseøkonomisk modell .....	29
3.3 Pasientpopulasjon .....	31
3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon .....	31
3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell.....	32
3.3.3 Norsk klinisk praksis.....	33
3.3.4 DMPs vurdering.....	33
3.4 Intervensjon .....	33
3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis .....	33
3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen .....	35
3.4.3 DMPs vurdering.....	36
3.5 Komparator.....	37

3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis .....	37
3.5.2 Implementering av komparator i den helseøkonomiske modellen.....	37
3.5.3 DMPs vurdering.....	39
3.6 Kliniske utfallsmål.....	39
3.6.1 Relativ effekt.....	40
3.6.2 Uønskede medisinske hendelser .....	63
3.6.3 Livskvalitet.....	66
3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell.....	71
3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator.....	71
3.7.2 Andre relevante legemiddelkostnader.....	72
3.7.3 Administrasjonskostnader .....	74
3.7.4 Kostnader ved uønskede hendelser .....	74
3.7.5 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell .....	75
3.7.6 Øvrige kostnader .....	75
<b>4. Analyseresultater .....</b>	<b>76</b>
4.1 Kostnad-per-QALY analyse.....	76
4.1.1 Firmaets grunnanalyse.....	76
4.1.2 DMPs hovedanalyse .....	76
4.1.3 Analyser av usikkerhet .....	79
4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap.....	81
4.3 DMPs vurdering av analyseresultater .....	82
<b>5. Budsjettberegninger .....</b>	<b>83</b>
5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med Cabometyx ved ikke-operable eller metastatiske, veldifferensierte ekstrapankreatiske (epNET) og pankreatiske (pNET) neuroendokrine tumorer i Norge .....	83
5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient.....	84
5.3 Budsjettkonsekvenser .....	84
5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett.....	84
<b>Referanser .....</b>	<b>86</b>
<b>Appendiks 1: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning .....</b>	<b>87</b>
<b>Appendiks 2: Dokumentasjon av livskvalitet .....</b>	<b>107</b>
<b>Appendiks 3: Kostnader .....</b>	<b>109</b>
<b>Vedlegg 1: Kommentarer fra produsent.....</b>	<b>111</b>

## Liste over tabeller

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder .....	21
Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen.....	22
Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen .....	25
Tabell 4. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen .....	30
Tabell 5. Pasientkarakteristikker for ITT populasjonen fra CABINET studien fordelt på epNET og pNET. .....	31
Tabell 6. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen (pNET)...	33
Tabell 7. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen (epNET).	33
Tabell 8. Karakteristikker ved intervensjon (Kilde: IPSEN og preparatomtale) .....	34
Tabell 9. Framskrivning av behandlingsvarighet av kabozantinib i epNET og pNET kohortene i IPSEN sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon). .....	35
Tabell 10. Framskrivning av behandlingsvarighet av placebo i epNET og pNET kohortene i IPSEN sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon). .....	38
Tabell 11. PFS hendelser og sensurering i CABINET studien, epNET kohorten (datakutt 23.08.2023). .....	41
Tabell 12. PFS hendelser og sensurering i CABINET studien, pNET kohorten (datakutt 23.08.2023).	42
Tabell 13. Framskrivning av PFS i IPSEN sin grunnanalyse for epNET og pNET (kilde: innsendt dokumentasjon). .....	44
Tabell 14. Etterfølgende behandling (NPACT) i epNET og pNET kohortene i CABINET studien (datakutt 23.08.2023). .....	52
Tabell 15. Hazard ratio for kabozantinib versus placebo for OS fra analyser med og uten justering for behandlingsbytte (datakutt 23.08.2023). .....	53
Tabell 16. Hasard rate for kabozantinib versus placebo for OS fra analyser med og uten justering for behandlingsbytte (datakutt 04.09.2024) .....	53
Tabell 17. OS-sensitivitetsanalyser justert for overkryssing presentert i EPAR (datakutt 04.09.2024) (10) .....	54
Tabell 18. Framskrivning av OS i IPSEN sin grunnanalyse for epNET og pNET (kilde: innsendt dokumentasjon). .....	54
Tabell 19. Framskrivning av OS i intervensjonsarmen med ulike funksjoner, pNET .....	58
Tabell 20. Framskrivning av OS i intervensjonsarmen med ulike funksjoner, epNET .....	59
Tabell 21. Oversikt over sikkerhetshendelser i epNET og pNET kohorten i CABINET studien (datakutt 23.08.2023). .....	64
Tabell 22. Grad 3 eller 4 bivirkninger med forekomst hos > 4 % av deltakerne i en av behandlingsarmene epNET kohorten.....	65
Tabell 23. Grad 3 eller 4 bivirkninger med forekomst hos > 4 % av deltakerne i en av behandlingsarmene pNET kohorten.....	65
Tabell 24. Nyttevekter fra CABINET-studien (alternativ 1) .....	68
Tabell 25. Nyttevekter fra CABINET-studien for PF og relativt dekrement fra Swinburn et al. for PD (alternativ 2).....	69
Tabell 26. EQ-5D helseprofil NET, vurdering av eksperter for stabil sykdom og progrediert sykdom...	70
Tabell 27. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva. ....	72
Tabell 28. SSA bruk i pNET, epNET og lunge NET .....	73
Tabell 29. Kostnader relatert til samtidig behandling (kilde: CABINET) .....	73
Tabell 30. Totale kostnader relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser, per pasient, i de to behandlingsarmene (kilde: innsendt dokumentasjon).....	74
Tabell 31. Årlige kostnader knyttet til helsestadier (kilde: innsendt dokumentasjon) .....	75
Tabell 32. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse, <b>epNET</b> . Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. ....	76

Tabell 33. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse, <b>pNET</b> . Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. ....	76
Tabell 34. Enkeltvis virkning på inkrementelle QALYs, inkrementelle kostnader og IKER av endringene DMP gjør i IPSEN sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. <b>epNET</b> .....	77
Tabell 35. Enkeltvis virkning på inkrementelle QALYs, inkrementelle kostnader og IKER av endringene DMP gjør i IPSEN sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. <b>pNET</b> .....	78
Tabell 36. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse, <b>epNET</b> . Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. ....	78
Tabell 37. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse, <b>pNET</b> . Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. ....	79
Tabell 38. Enveis sensitivitetsanalyser på DMPs hovedanalyse, <b>epNET</b> .....	79
Tabell 39. Enveis sensitivitetsanalyser på DMPs hovedanalyse, <b>pNET</b> .....	79
Tabell 40. Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse, <b>epNET</b> , basert på maksimal AUP uten mva. ...	80
Tabell 41. Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse, <b>pNET</b> , basert på maksimal AUP uten mva. ....	80
Tabell 42. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT) for <b>epNET</b> .....	81
Tabell 43. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT) for <b>pNET</b> .....	82
Tabell 44. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger. ....	83
Tabell 45. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for Cabometyx og beste støttebehandling, <b>epNET</b> . Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.....	84
Tabell 46. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for Cabometyx og beste støttebehandling, <b>pNET</b> . Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.....	84
Tabell 47. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Cabometyx til behandling av <b>epNET</b> (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). ....	85
Tabell 48. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Cabometyx til behandling av <b>pNET</b> (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). ....	85
Tabell 49. Dokumentasjon levert av IPSEN for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer .....	87
Tabell 50. Goodness-of-fit parameter, TTD, epNET, kabozantinib .....	89
Tabell 51. Goodness-of-fit parameter, TTD, epNET, BSC .....	90
Tabell 52. Goodness-of-fit parameter, TTD, pNET, kabozantinib .....	92
Tabell 53. Goodness-of-fit parameter, TTD, pNET, BSC .....	93
Tabell 54. Goodness-of-fit parameter, PFS, epNET, kabozantinib .....	95
Tabell 55. Goodness-of-fit parameter PFS, epNET, BSC.....	97
Tabell 56. Goodness-of-fit parameter, PFS, pNET, kabozantinib .....	99
Tabell 57. Goodness-of-fit parameter, PFS, pNET, BSC .....	100
Tabell 58. Goodness-of-fit parameter OS, epNET, kabozantinib.....	103
Tabell 59. Goodness-of-fit parameter OS, pNET, kabozantinib.....	105
Tabell 60. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av IPSEN, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet.....	107
Tabell 61. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av IPSEN, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell .....	107
Tabell 62. Mønster for manglende data og etterlevelse av spørreskjemaer kabozantinib .....	107
Tabell 63. Mønster for manglende data og etterlevelse av spørreskjemaer placebo.....	108
Tabell 64. Enhetskostnader for uønskede hendelser .....	109
Tabell 65. Sannsynlighet per syklus for ulike uønskede hendelser.....	110

## Liste over figurer

Figur 1. Forenklet oversikt over behandlingsretningslinjer for NETs (kilde: IPSEN). Everolimus og sunitinib kan også være et alternativ ved pNET. ....	24
Figur 2. Partitioned survival analyse – modellstruktur.....	29
Figur 3. Kaplan-Meier Plot for behandlingsvarighet og parametrisk framskrivning av kabozantinib i intervensjons-armen i epNET kohorten basert på TTDD (kilde: IPSEN) .....	36
Figur 4. Kaplan-Meier Plot for behandlingsvarighet og parametrisk framskrivning av kabozantinib i intervensjons-armen i pNET kohorten basert på TTDD (kilde: IPSEN). ....	36
Figur 5. Kaplan-Meier Plot for behandlingsvarighet og parametrisk framskrivning av placebo i komparator-armen i epNET kohorten basert på TTDD (kilde: IPSEN). ....	38
Figur 6. Kaplan-Meier Plot for behandlingsvarighet og parametrisk framskrivning av placebo i komparator-armen i pNET kohorten basert på TTD (kilde: IPSEN). ....	38
Figur 7. Kaplan-Meier-plott for progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert av en blindet uavhengig vurderingskomité (BIRC) fra CABINET-studien, ITT-populasjonen i epNET-kohorten. ; epNET, ekstrapankreatisk neuroendokrin tumor; HR, hazard ratio. Merk: + indikerer en sensurert observasjon. Stratifiseringsfaktorer for epNET: Samtidig bruk av somatostatinanalog (Ja, Nei) og primær lokalisasjon [Midt-tarm/Ukjent vs. Ikke-midt-tarm GI/Lunge/Annet. Datakutt 23.08.2023.....	40
Figur 8. Kaplan-Meier-plott for progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert av en blindet uavhengig vurderingskomité (BIRC) fra CABINET-studien, ITT-populasjonen i pNET-kohorten. pNET, pankreatisk neuroendokrin tumor; HR, hazard ratio. Merk: + indikerer en sensurert observasjon. Stratifiseringsfaktorer for pNET: Samtidig bruk av somatostatinanalog (Ja, Nei) og tidligere behandling med sunitinib (Ja, Nei). Datakutt 23.08.2023. ....	41
Figur 9. Kaplan-Meier-plott for progresjonsfri overlevelse (PFS) fra CABINET-studien, epNET minus lungeNET-populasjonen. ....	43
Figur 10. Kaplan-Meier-plott for progresjonsfri overlevelse (PFS) fra CABINET-studien, lungeNET-populasjonen. ....	43
Figur 11. Ekstrapolering av PFS i intervensjonsarmen med standard parametriske funksjoner (epNET) .....	44
Figur 12. Ekstrapolering av PFS i komparatorarmen med standard parametriske funksjoner (epNET) .....	45
Figur 13. Ekstrapolering av PFS i intervensjonsarmen med standard parametriske funksjoner (pNET) .....	45
Figur 14. Ekstrapolering av PFS i komparatorarmen med standard parametriske funksjoner (pNET). 46	
Figur 15. Kaplan-Meier-plott for total overlevelse (OS) fra CABINET-studien, ITT-populasjonen i epNET-kohorten. KI, konfidensintervall; epNET, ekstrapankreatisk neuroendokrin tumor; HR, hazard ratio; ITT, intent-to-treat (intensjon-til-behandling); LR, log-rank test. Merk: + indikerer en sensurert observasjon. Stratifiseringsfaktorer for epNET: Samtidig bruk av somatostatinanalog (Ja, Nei) og primær lokalisasjon [Midt-tarm/Ukjent vs. Ikke-midt-tarm GI/Lunge/Annet. Datakutt 23.08.2023. ....	48
Figur 16. Kaplan-Meier-plott for total overlevelse (OS) fra CABINET-studien, ITT-populasjonen i epNET-kohorten. KI, konfidensintervall; epNET, ekstrapankreatisk neuroendokrin tumor; HR, hazard ratio; ITT, intent-to-treat (intensjon-til-behandling); LR, log-rank test. Merk: + indikerer en sensurert observasjon. Stratifiseringsfaktorer for epNET: Samtidig bruk av somatostatinanalog (Ja, Nei) og primær lokalisasjon [Midt-tarm/Ukjent vs. Ikke-midt-tarm GI/Lunge/Annet. Datakutt 04.09.2024. ....	49
Figur 17. Kaplan-Meier-plott for total overlevelse (OS) fra CABINET-studien, ITT-populasjonen i pNET-kohorten. KI, konfidensintervall; pNET, pankreatisk neuroendokrin tumor; HR, hazard ratio; ITT, intent-to-treat (intensjon-til-behandling); LR, log-rank test. Merk: + indikerer en sensurert observasjon. Stratifiseringsfaktorer for pNET: Samtidig bruk av somatostatinanalog (Ja, Nei) og tidligere bruk av sunitinib (Ja, Nei). Datakutt 23.08.2023. ....	49
Figur 18. Kaplan-Meier-plott for total overlevelse (OS) fra CABINET-studien, ITT-populasjonen i pNET-kohorten. KI, konfidensintervall; pNET, pankreatisk neuroendokrin tumor; HR, hazard ratio; ITT, intent-to-treat (intensjon-til-behandling); LR, log-rank test. Merk: + indikerer en sensurert observasjon.	

Stratifiseringsfaktorer for pNET: Samtidig bruk av somatostatinanalog (Ja, Nei) og tidligere bruk av sunitinib (Ja, Nei). Datakutt 04.09.2024. ....	50
Figur 19. Kaplan-Meier-plott for total overlevelse (OS) fra CABINET-studien, epNET minus lungeNET-populasjonen. ....	50
Figur 20. Kaplan-Meier-plott for total overlevelse (OS) fra CABINET-studien, lungeNET-populasjonen. ....	51
Figur 21. Ekstrapolering av OS justert for behandlingsbytte i intervensjonsarmen med standard parametriske funksjoner (epNET) .....	55
Figur 22. Ekstrapolering av OS justert for behandlingsbytte i komparatorarmen med standard parametriske funksjoner (epNET) .....	55
Figur 23. Ekstrapolering av OS justert for behandlingsbytte i intervensjonsarmen med standard parametriske funksjoner (pNET) .....	56
Figur 24. Ekstrapolering av OS justert for behandlingsbytte i komparatorarmen med standard parametriske funksjoner (pNET) .....	56
Figur 25. Forest plot av subgruppeanalyser for PFS (BIRC) for epNET kohorten. Datakutt 23.08.2023. ....	60
Figur 26. Forest plot av subgruppeanalyser for OS for epNET kohorten. Datakutt 04.09.2024. ....	61
Figur 27. Forest plot av subgruppeanalyser for PFS (BIRC) for pNET kohorten. Datakutt. 23.08.2023 .....	62
Figur 28. Forest plot av subgruppeanalyser for PFS OS for pNET kohorten. Datakutt 04.09.2024. ....	62
Figur 29. Gjennomsnittlig endring over tid fra baseline EORTC QLQ-C30 epNET .....	67
Figur 30. Gjennomsnittlig endring over tid fra baseline EORTC QLQ-C30 pNET .....	67
Figur 31. TTD, epNET, Schoenfeld residualplot .....	87
Figur 32. TTD, epNET, Log-kumulativ hasardplot .....	88
Figur 33. Quantile-Quantile plot, TTD, epNET .....	88
Figur 34. Uglattet hasardplot, TTD, kabozantinib, epNET .....	88
Figur 33. Glattet hasard med parametriske framskrivninger, TTD, kabozantinib, epNET .....	89
Figur 34. Uglattet hasardplot, TTD, BSC, epNET .....	89
Figur 35. Glattet hasard med parametriske framskrivninger, TTD, BSC, epNET .....	90
Figur 36. TTD, pNET, Schoenfeld plot .....	91
Figur 37. TTD, pNET, Log-kumulativ hasardplot .....	91
Figur 38. Quantile-Quantile plot, TTD, pNET .....	91
Figur 39. Uglattet hasardplot, TTD, kabozantinib, pNET .....	92
Figur 40. Glattet hasard med parametrisk framskrivning, TTD, kabozantinib, pNET. ....	92
Figur 41. Uglattet hasardplot, TTD, BSC, pNET .....	93
Figur 42. Glattet hasard med parametrisk framskrivning, TTD, BSC, pNET .....	93
Figur 43. PFS, epNET, Log-kumulativ hasardplot (ITT) .....	94
Figur 44. PFS, epNET, Schoenfeld residualplot (ITT) .....	94
Figur 45. Quantile-Quantile plot, PFS, epNET .....	94
Figur 46. Uglattet hasardplot, PFS, kabozantinib, epNET .....	95
Figur 47. Glattet hasard med parametrisk framskrivning, PFS, kabozantinib, epNET .....	95
Figur 48. Uglattet hasardplot, PFS, BSC, epNET .....	96
Figur 49. Glattet hasard med parametriske framskrivninger, PFS, BSC, epNET .....	96
Figur 50. PFS, pNET, Log-kumulativ hasardplot (ITT) .....	97
Figur 51. PFS, pNET, Schoenfeld residualplot (ITT) .....	98
Figur 52. Quantile-Quantile plot, PFS, pNET .....	98
Figur 53. Uglattet hasardplot, PFS, kabozantinib, pNET .....	98
Figur 54. Glattet hasard med parametriske framskrivninger, PFS kabozantinib, pNET .....	99
Figur 55. Glattet hasardplot, PFS, BSC, pNET .....	100
Figur 56. Glattet hasard med parametriske framskrivninger, PFS, BSC, pNET .....	100
Figur 57. OS, epNET, Log-kumulativ hasardplot (ITT) .....	101
Figur 58. OS, epNET, Schoenfeld residualplot (ITT) .....	101

Figur 59. Quantile-Quantile plot pNET .....	102
Figur 60. Uglattet hasardplot, OS, kabozantinib, epNET .....	102
Figur 61. OS, pNET, Glattet hasardplot (ITT) .....	102
Figur 62. Uglattet hasardplot, OS, BSC, epNET .....	103
Figur 63. OS, pNET, Log-kumulative hazard plot (ITT) .....	104
Figur 64. OS, pNET, Schoenfeld residualplot (ITT) .....	104
Figur 65. Quantile-Quantile plot pNET .....	104
Figur 66. Uglattet hasardplot, OS, kabozantinib, pNET .....	105
Figur 67. OS, pNET, Glattet hasardplots (ITT) .....	105
Figur 68. Uglattet hasardplot, OS, BSC, pNET .....	106

# Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	23-07-2025
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	22-09-2025
Dokumentasjon mottatt hos DMP	31-10-2025
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	22-09-2025
Saken tildelt saksutreder(e)	19-11-2025
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	27-11-2025
Rapport ferdigstilt	20-04-2026
Total tid hos DMP <sup>1</sup>	171 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	53 dager
<b>Saksbehandlingstid hos DMP<sup>2</sup></b>	<b>118 dager</b>
Herunder <sup>3</sup> :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	0 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	19 dager

<sup>1</sup> Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

<sup>2</sup> Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

<sup>3</sup> Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Silje Udjus Johansen	Helse Midt-Norge
Elin Aamdal	Helse Sør-Øst

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

DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Per Anders Svor	Utredningsleder	Seniorrådgiver
Helga Olsen	Saksutreder	Overlege
Randi Krontveit	Saksveileder/kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Ingrid Albert	Saksveileder/kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

## Forkortelser

Forkortelse	Betydning
APT	Absolutt prognosetap
AIC	Akaike Information Criterion
AUP	Apotekenes utsalgspris
BIC	Bayesian Information Criterion
BSC	Beste støttebehandling
CABINET	Randomisert, dobbeltblindet fase III-studie av kabozantinib vs. placebo i pasienter med NET
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
epNET	Ekstrapankreatiske nevroendokrine svulster
EMA	Det europeiske legemiddelbyrået
EQ-5D	Et preferansebasert måleinstrument for helserelatert livskvalitet
HR	Hazard ratio (hasard rate)
HRQoL	Helserelatert livskvalitet
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
IPCW	Inverse Probability of Censoring Weights
ITT	Intention-to-Treat (hensikt-å-behandle)
KM	Kaplan-Meier (statistisk metode for å estimere overlevelse)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence (britisk helsemyndighet)
OS	Totaloverlevelse
pNET	Pankreatiske nevroendokrine svulster
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PRRT	Peptid-reseptor radionuklidterapi
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RDI	Relativ doseintensitet
RPFT	Rank-Preserving Structural Failure Time Model
SAE	Alvorlige bivirkninger (Serious Adverse Events)
SD	Stabil sykdom
SE	Standardfeil
SSA	Somatostatinanaloger
TTD	Time-to-Treatment Discontinuation
VEGFR	Vaskulær endotelial vekstfaktor-reseptor

# 1. Bakgrunn

## 1.1 Oversikt over oppdraget

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

### 1.1.1 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder

Kabozantinib (Cabometyx)	
<b>Indikasjon relevant for metodevurderingen</b>	Kabozantinib til behandling av voksne pasienter med ikke-operable eller metastatiske, veldifferensierte ekstrapankreatiske (epNET) og pankreatiske (pNET) neuroendokrine tumorer som har utviklet seg etter minst en tidligere systemisk behandling med unntak av somatostatinanaloger.
<b>Andre godkjente indikasjoner og status i Nye metoder for kabozantinib</b>	<p><b>ID2017_046:</b> Til behandling av avansert nyrecellekarsinom etter tidligere VEGF-rettet behandling. <b>Innført.</b></p> <p><b>ID2017_096:</b> Til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom. <b>Ikke innført.</b></p> <p><b>ID2018_042:</b> Som monoterapi til behandling av hepatocellulært karsinom (HCC) hos voksne som tidligere har blitt behandlet med sorafenib.. <b>Innført.</b></p> <p><b>ID2020_105:</b> I kombinasjon med nivolumab (Opdivo) til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom. <b>Innført.</b></p> <p><b>ID2021_135:</b> Som monoterapi til behandling av voksne pasienter med lokalt avansert eller metastatisk differensiert tyroideakarsinom (DTC), som er refraktære eller ikke kvalifisert for behandling med radioaktivt jod (RAI) og har progrediert under eller etter tidligere systemisk behandling. <b>Innført.</b></p> <p><b>ID2024_041:</b> Til behandling av pasienter med osteosarkom som ikke er tilgjengelige for kirurgi eller annen lokalbehandling med kurativt siktemål og som har fullført minst en linje med standard kjemoterapi. <b>Innført.</b></p>
<b>Virkningsmekanisme</b>	Kabozantinib hemmer flere reseptortyrosinkinaser involvert i tumorvekst og angiogenese, patologisk benremodellering, legemiddelresistens og metastatisk progresjon av kreft. Kabozantinib hemmer reseptorene MET og VEGF. I tillegg hemmer kabozantinib andre tyrosinkinaser, inkl. RET, ROS1, TYRO3, MER, GAS6 reseptoren (AXL), stamcellefaktorreseptoren (KIT), TRKB, FMS-lignende tyrosinkinase-3 (FLT3) og TIE-2.
<b>Dosering ved relevant indikasjon</b>	Den anbefalte dosen er 60 mg kabozantinib administrert per oralt én gang daglig. Behandlingen bør fortsette til pasienten ikke lenger har klinisk nytte av behandlingen eller til det oppstår uakseptabel toksisitet. Når dosereduksjon er nødvendig, anbefales det å redusere til 40 mg daglig, og deretter til 20 mg daglig.

### 1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er en indikasjonsutvidelse og fikk markedsføringstillatelse 23.07.2025. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen

Oversikt over oppdragsrammen		
<b>Bestilling</b>	ID2025_048: Kabozantinib til behandling av voksne pasienter med ikke-operable eller metastatiske, veldifferensierte ekstrapankreatiske (epNET) og pankreatiske (pNET) neuroendokrine tumorer som har utviklet seg etter minst en tidligere systemisk behandling med unntak av somatostatinanaloger.  En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse), basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, gjennomføres av Direktoratet for medisinske produkter. Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.	
<b>Analysetype</b>	Kostnad-per-QALY og budsjettkonsekvensanalyse	
PICO		
	<b>Beskrivelse</b>	<b>Kapittel for utredning</b>
<b>Populasjon</b>	Hele populasjonen omfattet av godkjent indikasjon.	3.3
<b>Intervensjon</b>	Kabozantinib	3.4
<b>Komparator</b>	Placebo	3.5
<b>Utfallsmål</b>	OS, PFS, EQ-5D (QALYs), ressursbruk	3.6

## 1.2 Ikke-operable eller metastatisk, veldifferensiert ekstrapankreatisk (epNET) og pankreatisk (pNET) neuroendokrin tumor etter minst en tidligere systemisk behandling med unntak av somatostatinanaloger.

Veldifferensierte neuroendokrine tumorer (NET) utgjør en heterogen gruppe av ondartede svulster som stammer fra neuroendokrine celler i ulike organer. Disse svulstene kjennetegnes ved spesifikke histologiske trekk, inkludert deres arkitektoniske struktur, cellemorfologi og immunhistokjemiske egenskaper, som i stor grad ligner på normale, ikke-maligne neuroendokrine celler (1, 2). NET klassifiseres basert på deres opprinnelsessted, sykdomsstadium, histologiske grad og andre biologiske karakteristika. De vanligste lokalisasjonene for NET under tidsperioden 2017–2021, var tynntarmen (23 %), lunge (19 %), blindtarm (13 %), bukspyttkjertel (12 %), endetarm (5,6 %) og tykktarm (5,4 %), men de kan også oppstå i mindre vanlige områder som bryst, prostata, thymus og hud (4). Pankreatiske neuroendokrine tumorer (pNET) oppstår i bukspyttkjertelen og skiller seg fra ekstrapankreatiske neuroendokrine tumorer (epNET), som refererer til svulster som har sitt opphav utenfor bukspyttkjertelen (1, 2). NET som oppstår i bukspyttkjertelen (pNET) er genomisk og prognostisk distinkte fra ekstrapankreatiske NET (epNET), og behandlingsparadigmet er derfor delt mellom disse to gruppene (5) (se Kap 1.3).

### Epidemiologi

NET utgjør en sjelden kreftsykdom. I Norge er insidensen av NET rapportert å være ca. 10 per 100 000, med en prevalens på ca. 100 per 100 000. Det diagnostiseres årlig ca. 580 nye tilfeller av høytdifferensierte neuroendokrine svulster (NET) (4) som er den undergruppen av neuroendokrine svulster som kan ha nytte av behandlingen. Median alder ved diagnostetidspunkt er mellom 62 og 65 år, med en noe høyere forekomst hos menn (5). En familiehistorie med kreft er den mest betydelige risikofaktoren for utvikling av NET (5).

### Klinisk presentasjon

Symptomer på NET varierer avhengig av tumorens lokalisering samt av hvorvidt sykdommen er funksjonell eller ikke-funksjonell. Funksjonelle NET produserer bioaktive proteiner og hormoner som serotonin, glukagon, insulin og gastrin. Funksjonelle tyntarms (si)-NET produserer primært serotonin samt andre vasoaktive mediatorer som prostaglandiner og tachykininer. Dette kan føre til karsinoid syndrom der flushing er hyppigste symptom, dernest diaré. Bronkospasme og magesmerter kan forekomme, men er sjeldnere. Hypotensjon kan ses ved karsinoid krise. Karsinoid syndrom kan disponere for hjertesykdom som kan gi hjertesvikt og prognosetap. pNET er mindre ofte funksjonelle sammenlignet med epNET, men kan produsere hormoner som glukagon, insulin og gastrin, hvilket kan føre til hormonrelaterte syndromer (6). Disse symptomene kan ha en betydelig negativ påvirkning på livskvaliteten, og mange pasienter opplever diagnostisk forsinkelse på flere år (7).

### Prognose

Veldifferensierte NET klassifiseres i lav (G1), intermediær (G2) og høy (G3) grad basert på mitotisk rate og Ki-67-indeks. Høyere nivåer av disse markørene er assosiert med et mer aggressivt klinisk sykdomsforløp og dårligere prognose (3, 8). Prognosen for NET varierer avhengig av opprinnelsessted, grad og stadium. Metastatisk NET er uhelbredelig, og ved metastasert sykdom er det rapportert en median totaloverlevelse (OS) på ca. 70 måneder for si-NET og 20-25 måneder for pNET, uavhengig av tumorgrad. Ved tumorgrad 3-4 er ligger median OS på 25 måneder og 6 måneder for hhv. siNET og pNET, mens tilsvarende tall ved grad 1 sykdom er hhv. 155 måneder for siNET og 145 måneder for pNET. Ti års overlevelse ved metastasert sykdom er rapportert ligge på 39 % for siNET, 18 % for pNET og 4,4% ved lungeNET. (9, 10).

### Testing og diagnostikk

Diagnostisering av NET krever en omfattende vurdering av primærtumorens lokalisering, sykdomsutbredelse og tumorens grad. Dagens testpraksis i Norge inkluderer bruk av PET/CT med Ga-68-DOTATATE for å vurdere SSTR-uttrykk og sykdomsutbredelse, spesielt ved vurdering av pasienter for behandling med SSA eller radionuklidterapi. En innføring av kabozantinib forventes derfor ikke å kreve endringer i dagens praksis for testing og diagnostikk.

## 1.3 Behandling av ikke-operable eller metastatisk, veldifferensiert epNET og pNET

Det finnes nasjonale retningslinjer for diagnostikk og behandling av neuroendokrine tumorer utarbeidet av Helsedirektoratet (sist oppdatert i 2026), basert på nordiske retningslinjer (5). Disse retningslinjene gir en ramme for valg av behandlingsstrategier, men terapeutiske beslutninger tas i all utstrekning på individuelt nivå basert på ulike pasientrelaterte og sykdomsrelaterte faktorer. Kirurgi er eneste kurative behandling. De fleste nevroendokrine svulster har somatostatinreseptorer (SSTR). For å hindre progresjon av sykdommen anbefales SSA som førstelinjebehandling ved alle NET med Ki-67 <10 % og dokumentert gjenværende tumorvev etter kirurgisk behandling. SSA anbefales også som symptomlindrende behandling ved funksjonelle NET, uavhengig av ev. progresjon. Behandling av veldifferensierte, ikke-operable eller metastatiske NET utover SSA, varierer noe avhengig av primærlokalisasjon. Figur 1 viser en forenklet oversikt over dagens behandlingslandskap. En mer detaljert beskrivelse for de ulike undergruppene er presentert i teksten under. Studier på både everolimus og sunitinib er også gjort med placebo som komparator og det finnes ingen direkte sammenlignende data på tid-til-hendelse endepunkter for disse legemidlene. Som for kabozantinib finnes også for disse begrenset dokumentasjon på totaloverlevelse.

### Lunge NETs:

For lunge NETs finnes det ingen nasjonale retningslinjer, men nordiske retningslinjer anbefaler SSA som førstelinjebehandling, og «peptide receptor radionuclide therapy» (PRRT) eller everolimus (Ki-67

< 20%) som andrelinjealternativer. Kjemoterapi, kapecitabin og temozolomid (CAPTEM) kan vurderes i tredje linje, etterfulgt av platinum/etoposid i senere linje.

### Tynntarm NETs (SiNET), appendiks og kolon NETs:

SSAs er standard førstelinjebehandling. PRRT brukes som andrelinjebehandling (hvis SSTR positiv), etterfulgt av everolimus. Ved siNET grad 3 vil CAPTEM vurderes i tredje linje, selv om dokumentasjonen er dårligere enn for pNET. Tyngre kjemoterapi som FOLFOX eller andre platinum-baserte regimer er sjeldent benyttet ved siNET, men kan være aktuelt ved kolon NET ved et mer aggressivt bilde. Interferon anbefales som tredje- eller fjerdelinjebehandling ved tynntarms NET når Ki-67 < 10 %, men benyttes lite i klinisk praksis.

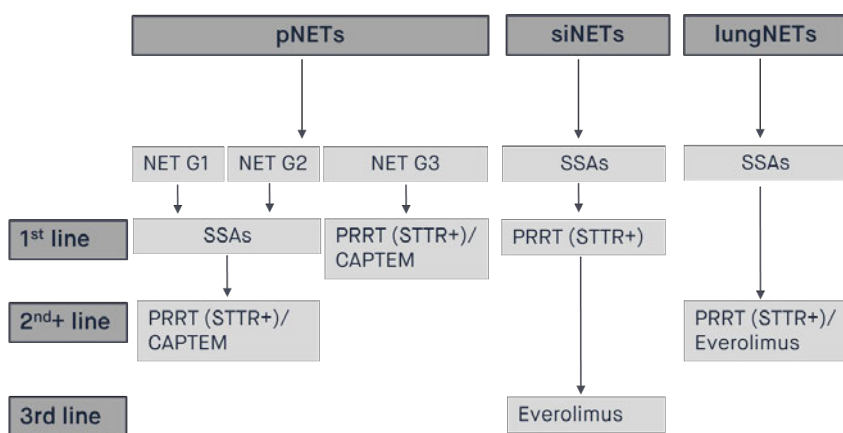
### Pankreatiske NETs (pNETs), øvrige GI-NETs og rektale NETs:

Hos pasienter med metastatisk eller lokalavansert inoperabel sykdom finnes en rekke behandlingsalternativer i første linje (SSA, everolimus, sunitinib og kjemoterapi, fortrinnsvis kapecitabin og temozolomid (CAPTEM)). Det finnes ingen prospektive sammenlignende studier som viser hvilket av alternativene som bør velges i første linje. Valg av behandling avhenger av faktorer som sykdomsutbredelse, tumors veksthastighet, Ki-67, forventet toleranse av behandlingen og pasientens preferanser. Everolimus kan gis som førstelinjebehandling eller i senere linjer etter PRRT. Sunitinib anbefales brukt som første eller andrelinjebehandling for progressiv NET utgående fra pankreas. PRRT er som regel først aktuelt i andre linje på lik linje med de tre øvrige alternativene, men kan også benyttes i første linje ved SSTR-positiv Grad 3 sykdom, ellers gis CAPTEM.

For NET Grad 1 og 2 brukes ofte SSAs først, etterfulgt av PRRT, everolimus eller sunitinib (ved pNET) eller CAPTEM, avhengig av SSTR-status og tumorprogresjon. Ved NET G3 utgående fra fordøyelsessystemet gis også tyngre kjemoterapi som FOLFIRINOX/FOLFOX og karboplatin/etoposid i tredje linje. For øvrige GI-NETs og rektale NETs finnes det ingen spesifikke nasjonale retningslinjer, men behandlingen følger ofte prinsippene for pNETs.

### Behandling utover tredje linje:

Det finnes ingen spesifikke nasjonale retningslinjer for behandling utover tredje linje. I slike tilfeller gis ofte best supportive care (BSC), som inkluderer SSAs for symptomlindring, samt medisiner mot smerte og kvalme.



Figur 1. Forenklet oversikt over behandlingsretningslinjer for NETs (kilde: IPSEN). Everolimus og sunitinib kan også være et alternativ ved pNET.

## 1.4 Forventet plassering av kabozantinib i behandlingsalgoritmen

Ifølge de medisinske fagekspertene vil kabozantinib være et alternativ i senere behandlingslinjer, dvs. etter SSA, PRRT og everolimus (epNET) og/eller kapecitabin/temozolamid (pNET), men før tyngre kjemoterapi. Hvilket alternativ som vil benyttes fra tredje linje (kabozantinib, everolimus (om ikke gitt i andre linje) eller sunitinib) vil vurderes individuelt i forhold til sykdom, komorbiditet og bivirkningsprofil. Kabozantinib antas således plassert i tredje til femte behandlingslinje. I enkelte tilfeller med NET Grad 3 med høy Ki-67, vil man kunne vurdere tyngre kjemoterapi før kabozantinib, mens hos utvalgte pasienter med pNET uten SSTR-opptak kan kabozantinib vurderes i andre linje. Kabozantinib vil dermed primært forskyve målrettede behandlinger og/eller tyngre kjemoterapi, og vil komme i tillegg til dagens behandlingsalternativer. I den pivotale studien for indikasjonsutvidelsen (CABINET), ble kabozantinib sammenlignet med placebo fra andre behandlingslinje (ekskludert SSA), og ca. 30 % av pasientene med pNET og 45 % av pasientene med epNET hadde kun fått én tidligere linje utover SSA (se Tabell 5). I norsk klinisk praksis er flere behandlingsalternativer tilgjengelige, og for en andel av pasientene kunne disse utgjort relevante komparatorer i studien (se også 3.5).

### DMPs konklusjon om komparator

I norsk klinisk praksis vil kabozantinib gis til pasienter fra tredje til femte behandlingslinje (inkludert SSA). Hvilket alternativ som vil benyttes fra tredje linje (kabozantinib, evrolimus (om ikke gitt i andre linje) eller sunitinib) vil vurderes individuelt i forhold til sykdom, komorbiditet og bivirkningsprofil. For mange pasienter antas kabozantinib være et alternativ i siste linje (kun før tyngre kjemoterapi). Kabozantinib vil dermed komme i tillegg til dagens behandlingsalternativer, og vil forskyve målrettede behandlinger og/eller tyngre kjemoterapi.

## 2. Klinisk evidensgrunnlag

### 2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

IPSEN har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er tilstrekkelig dokumentert. Siste oppdatering av søk ble utført januar 2025. Utover den pivotale studien (CABINET) benyttet i aktuell indikasjonsutvidelse, ble det ikke identifisert noen studier direkte relevante for kostnad-per-QALY analysen. DMP har derfor ikke nærmere beskrevet eller vurdert innsendt litteratursøk.

### 2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen

CABINET	
Studie ID	NCT03375320
Design	Fase 3, USA-basert, akademisk, multisenter, randomisert (2:1), dobbeltblindet, placebokontrollert studie.
Studielokasjon	62 studiesentre i USA
Populasjon	<b>Viktigste inklusjonskriteriene</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Histologisk bekreftet lokalt avansert eller metastatisk godt eller moderat differensiert epNET eller pNET, WHO grad 1-3.</li> <li>• Sykdomsprogresjon iht. RECIST v1.1 innen 12 måneder før innrulling.</li> <li>• Lokalt avansert/ikke-operabel eller metastatisk sykdom.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Progresjon eller intoleranse, som fører til seponering, av minst én tidligere FDA-godkjent systemisk terapi, (ikke somatostatinanalog (SSA)).       <ul style="list-style-type: none"> <li>○ For pNET: everolimus, sunitinib eller 177Lu-dotate.</li> <li>○ For epNET (unntatt lunge NET): everolimus eller 177Lu-dotat.</li> <li>○ For lunge NET: everolimus</li> <li>○ Samtidig SSA tillatt forutsatt stabil dose i ≥ 2 måneder.</li> </ul> </li> <li>• Alder: ≥ 18 år.</li> <li>• Funksjonsstatus: ECOG 0-2.</li> </ul> <p><b>Stratifiseringsfaktorer</b></p> <p><b>pNET-kohort:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Samtidig SSA-bruk: Ja vs Nei</li> <li>• Tidligere behandling med sunitinib: Ja vs Nei</li> </ul> <p><b>epNET-kohort:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Samtidig SSA-bruk: Ja vs Nei</li> <li>• Primær lokalisasjon: Midtarm-GI (Inkluderer jejunum, ileum, appendiks, blindtarm, stigende tykktarm, leverbøyning)/Ukjent primærlokalisasjon vs. ikke-midtarm-GI (Inkluderer mage, tolvfingertarm, tverrgående tykktarm, miltbøyning, synkende tykktarm, sigmoid tykktarm og endetarm)/Lunge/Annet</li> </ul> <p><b>Utvalgsstørrelse</b> ITT-populasjon (n=298):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pNET-kohorten: kabozantinib (n=64) eller placebo (n=31)</li> <li>• epNET-kohorten: kabozantinib (n=134) eller placebo (n=69).</li> </ul> <p>epNET og pNET ble randomisert i to separate kohorter analysert uavhengig av hverandre.</p>
Intervensjon	<p>Kabozantinib administrert per oralt i én daglig dose på 60 mg (3*20 mg tablett) i 28-dagers sykluser. Dersom dosereduksjon var nødvendig på grunn av toksisitet, ble dosen redusert til 40 mg og så til 20 mg, men ikke under dette nivået. Behandling ble gitt til pasienten ikke lenger hadde klinisk nytte av behandlingen eller til det oppstod uakseptabel toksisitet.</p> <p>Behandlingsbytte fra placebo til kabozantinib, ved sentralt verifisert sykdomsprogresjon, ble først tillatt etter en protokollending i 2020. Ved det tidspunktet var 80 pasienter innrullert i studien.</p>
Komparator	<p>Placebo administrert oralt én gang daglig (3 tablett) i kombinasjon med beste støttebehandling (BSC). BSC inkluderer SSA-er for symptomhåndtering, sammen med medisiner for smerte og kvalme.</p>
Primært endepunkt	<p>Progresjonsfri overlevelse (PFS) målt ved blindet uavhengig vurderingskomité (BICR) per RECIST 1.1, sensurert i henhold til FDAs retningslinjer:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kun tilstrekkelige tumorvurderinger med en samlet respons på CR, PR, SD (Non-CR/Non-PD) eller PD, oppnådd fra RECIST av BIRC, ble tatt i betraktning ved fastsettelse av progresjons-/sensureringsdatoer.</li> <li>- Pasienter som mottok en etterfølgende ikke-protokolldefinert kreftbehandling (NPACT) etter randomisering og før de opplevde en hendelse, ble sensurert på datoen for den siste tilstrekkelige tumorvurderingen på eller før datoen for oppstart av etterfølgende NPACT.</li> <li>- Pasienter som ikke hadde en PFS-hendelse ble sensurert for PFS på datoen for den siste tilstrekkelige tumorvurderingen før oppstart av den nye etterfølgende NPACT, inkludert crossover-behandling.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- For den primære beregningen av PFS-varighet ble pasienter med PD eller dødsfall etter to eller flere påfølgende manglende tumorvurderinger sensurert på datoen for den siste tilstrekkelige tumorvurderingen før de manglende skanningene.</li> </ul>
Viktige sekundære endepunkter	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Total overlevelse (OS)</li> <li>• Total responsrate (ORR) målt per RECIST 1.1</li> <li>• Sikkerhet og tolerabilitet målt ved bivirkninger (AE)</li> <li>• Responsvarighet (DoR) målt per RECIST 1.1</li> <li>• Sykdomskontrollrate (DCR) målt per RECIST 1.1</li> </ul>
Observasjonstid	<p>For pNET var oppfølgingstiden 23,2 måneder (1,7-58,0) i kabozantinib-armen og 25,2 måneder (2,4-55,6) i placeboarmen.</p> <p>For epNET var oppfølgingstiden 23,3 måneder (0,6-56,8) i kabozantinib-armen og 23,0 måneder (1,2-57,6) i placeboarmen.</p>
Datakutt	<p>Opprinnelig var studien planlagt å inkludere 210 deltakere i epNET-kohorten og 185 deltakere i pNET-kohorten. To interimanalyser (IA1, IA2) for PFS «futility» var forhåndsplanlagt for begge sykdomskohortene. Stans av studien på grunn av effekt var ikke planlagt.</p> <p>Etter gjennomgang av resultatene fra IA1 for pNET og IA2 for epNET, bemerket imidlertid den uavhengige «Data and Safety Monitoring Board» (DSMB) en signifikant PFS fordel for kabozantinib (basert på utprøvers vurdering). DSMB anbefalte derfor at videre inklusjon i studien ble stanset og studien avblindet, for å muliggjøre <b>behandlingsbytte</b> til kabozantinib for pasienter i placebogruppen. Dette innebar en utvidelse av muligheten til behandlingsbytte der det ikke lenger var krav om sentralt verifisert sykdomsprogresjon.</p> <p>Inklusjon i studien ble stoppet den 7. august 2023, og studien ble avblindet 23. august 2023. 23. august 2023 utgjør det endelige datakuttet for effekt og sikkerhet.</p>
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja

Forkortelser: epNET: Ekstra-pankreatiske nevroendokrine svulster, GI: Gastrointestinal, ITT: Intention-to-treat (hensikt-å-behandle), pNET: Pankreatiske nevroendokrine svulster, RECIST: Kriterier for responsvurdering i solide svulster, SSA: Somatostatinanalog.

### DMPs vurdering

CABINET studien ligger til grunn for indikasjonsutvidelsen av kabozantinib, og er en randomisert fase 3 studie vurdert av EMA. Til tross for at studien innrullerte pasienter fra andre behandlingslinje (i tillegg til SSA) var komparator i studien placebo. Dette anses suboptimalt for en andel av pasientene (se også Kap. 3.5.3). I tillegg er det flere problemer knyttet til studiens interne validitet som gjør det vanskelig å vurdere gyldigheten av de relative effektestimaterne, noe som tilfører betydelig usikkerhet til resultatene av den helseøkonomiske analysen. Disse utfordringene er summert under. Studiens overførbarhet til norske forhold, inkludert forventet plassering av kabozantinib i norsk klinisk praksis vurderes nærmere i Kapittel 3.

**Tidlig avbrudd av studien:** CABINET studien ble stanset tidlig, etter anbefaling fra en uavhengig komité på bakgrunn av en interimanalyse. Tidlig avbrudd innebærer risiko for overestimering av behandlingseffekt, ettersom data fanges på et tidspunkt der forskjellen mellom armene typisk er størst (dvs. før kurvene for progresjonsfri eller total overlevelse eventuelt konvergerer over tid). En analyse av hasard rate (HR) over tid ble gjennomført av EMA. Denne viste at HR stabiliserte seg i løpet av studieperioden, og at analysen av progresjonsfri overlevelse (PFS) ikke ble utført på et tidspunkt med

en tilfeldig høy effekt. Dette er betryggende. Umodne data på tid til-hendelse endepunkter øker imidlertid usikkerheten knyttet til langtidseffekt og overlevelsesgevinst.

**Ubalanse i baslinje karakteristikk:** Deltakerne i studien ble randomisert til enten kabozantinib eller placebo i et 2:1-forhold, og innrulleringen ble avsluttet tidligere enn planlagt (som beskrevet ovenfor). Dette resulterte i et begrenset antall pasienter, spesielt i kontrollarmen, som dermed er sensitiv for små endringer. Som følge av dette ble det observert ubalanse i visse baseline-karakteristikk mellom behandlingsarmene i begge kohorter. I epNET-kohorten ble det blant annet innrullert en noe lavere andel pasienter med ECOG 0 (vs. ECOG 1) i kabozantinib-gruppen (37 % vs. 46 %), mens det motsatte var tilfelle i pNET-kohorten (55 % vs. 48 %). Kabozantinib armen i pNET kohorten inkluderte også en større andel pasienter under 65 år (63 % vs. 52 %) og en større andel pasienter med  $\geq 3$  tidligere behandlingslinjer (52 % vs. 39 %) (Tabell 5). Siden alder og ECOG-status er viktige prognostiske faktorer, kan disse ubalansene ha påvirket resultatene, og eventuelt bidratt til en underestimering av effektstørrelse i epNET-kohorten, og en overestimering i pNET-gruppen.

**Behandlingsbytte fra placebo til aktiv behandling:** Behandlingsbytte fra placebo til kabozantinib ved sentralt verifisert sykdomsprogresjon ble først tillatt ved en protokollendring implementert to år etter studien åpnet for innrulling. Ved dette tidspunktet var 80 pasienter inkludert. Studien ble i tillegg stanset tidlig, etter anbefaling fra en uavhengig komité på bakgrunn av en interimanalyse, som viste en signifikant forbedring i utprøvervurdert PFS. Det ble da åpnet for at samtlige placebopasienter kunne bytte til kabozantinib, uten krav om sentralt bekreftet sykdomsprogresjon, og studien ble samtidig stoppet for videre innrulling. Dette innebærer at muligheten for behandlingsbytte var tidsavhengig og til dels assosiert med prognose. Mens behandlingsbytte generelt bidrar til underestimering av effektstørrelsen for OS, kan informativt behandlingsbytte lede til brudd på sentrale antakelser som ligger til grunn for analyser justert for behandlingsbytte, og dermed vanskeliggjøre tolkningen av disse resultatene. Dette diskuteres nærmere i Kap. 3.6.1.

**Funksjonell ublinding:** Selv om studien var prospektivt dobbeltblindet, er det rimelig å anta at bivirkningsprofilen til kabozantinib kan ha avslørt behandlingsarmen både for pasientene og behandlerne. Dette kan ha ført til systematiske forskjeller i beslutninger og vurderinger foretatt etter randomisering (for eksempel forskjeller i tidspunkt for, eller vurdering av, respons, progresjon og toksisitet, som igjen kan ha påvirket behandlingsbytte). Slike forskjeller kan potensielt introdusere skjevhet i PFS-analysen. Dette diskuteres nærmere i Kap. 3.6.1.

**Heterogen pasientpopulasjon:** Studien omfatter to kohorter (pNET og epNET) med ulik primær lokalisasjon, tidligere behandling og prognose. Sekvensering av behandling for NET-pasienter er kompleks og ikke alle subgrupper er like godt dekket av dataene. Dette betyr at effektstørrelsen observert i studien kan være vanskelig å ekstrapolere til norske forhold, der fordelingen av subpopulasjoner og tidligere behandlinger kan være ulik den i studien. Dette diskuteres nærmere i Kap. 3.3.

**Suboptimal komparator:** Studiepopulasjonen inkluderte pasienter i 2. behandlingslinje (utover SSA), og disse utgjorde nesten halvparten av pasientene i epNET kohorten og en tredjedel av pasientene i pNET kohorten (Tabell 5). For mange av disse pasientene finnes flere tilgjengelige behandlingsalternativer, noe som også illustreres ved den høye andelen pasienter som mottok etterfølgende antikreftbehandling ved progresjon både i placeboarmen [redacted]).

Til tross for dette, var komparator i studien placebo + beste støttebehandling. En andel av studiepopulasjonen anses derfor å ha mottatt suboptimal behandling. Dette har trolig ledet til en overestimering av effektresultatene sammenlignet med hva som kan forventes i dagens behandlingslandskap. Se også Kap 3.5 og 3.6.1.

## 3. Analysemetode og PICO

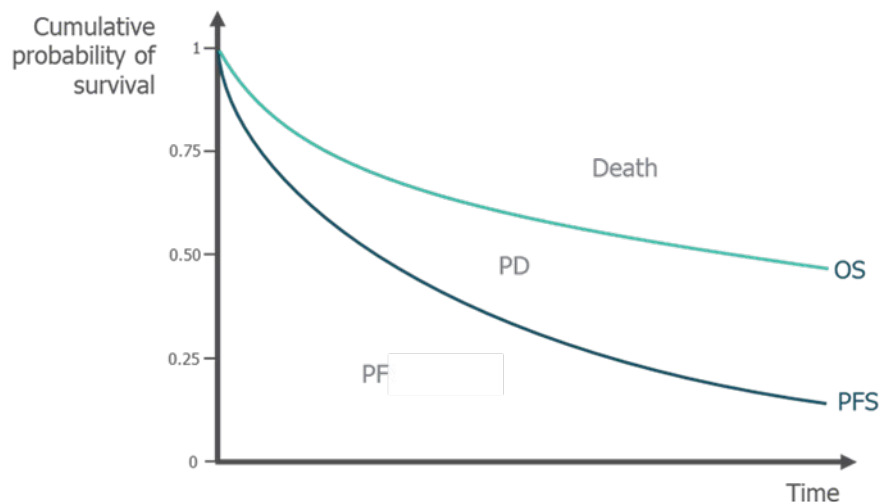
### 3.1 Problemstilling

For å estimere kostnadseffektiviteten av kabozantinib, har IPSEN levert en kostnad-per-QALY analyse hvor kabozantinib sammenlignes med placebo for behandling av voksne pasienter med ikke-operable eller metastatiske, veldifferensierte ekstrapankreatiske (epNET) og pankreatiske (pNET) neuroendokrine tumorer som har utviklet seg etter minst en tidligere systemisk behandling med unntak av somatostatinanaloger. Modellen er delt inn i epNET- og pNET-populasjoner, hvor epNET-populasjonen videre er stratifisert på lungenevroendokrine svulster (lungeNET). Resultatene presenteres derfor som to hovedscenarier, separat for epNET og pNET. Disse skal belyse prioriteringskriteriene nytte og ressursbruk, og ligger til grunn i beregningen av alvorlighet av epNET og pNET.

### 3.2 Helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske analysen er en modell av typen «partitioned survival model» (PSM). Modellen (se Figur 2) består av tre helsetilstander som representerer ulike sykdomsstadier ved ikke-operabel eller metastatisk, veldifferensiert epNET og pNET som har utviklet seg etter minst en tidligere systemisk behandling med unntak av somatostatinanaloger:

- Progresjonsfri (PF): I dette stadiet har pasienten stabil sykdom og får behandling med enten kabozantinib + BSC eller BSC. Alle pasienter er i dette stadiet ved oppstart av modellen.
- Progrediert sykdom (PD): I dette stadiet har pasienter opplevd progresjon av sykdommen, men kan fremdeles stå på behandling med kabozantinib + BSC eller BSC. Pasientene kan kun forbli i dette helsestadiet eller forflytte seg til død.
- Død: Et absorberende stadium.



Figur 2. Partitioned survival analyse – modellstruktur

Tabell 4. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen

Tema	Beskrivelse
Modelltype	Partitioned survival model (PSM)
Halvsykluskorrigerings	Ja
Sykluslengde	4 uker
Diskonteringsrate	4 % for både helsegevinster og kostnader de første 39 år, 3 % fra 40 år
Perspektiv	Helsetjenesteperspektiv
Tidshorison	Livstid, omtrent 40 år

I den helseøkonomiske modellen inngår effektdata fra CABINET. Behandlingsvarighet og de kliniske effektdataene for PFS er framskrevet med parametriske forløpsdatakurver uavhengig av hverandre. OS er framskrevet med parametriske forløpsdatakurver i intervensjonsarmen, mens komparatorarmen er knyttet til intervensjonsarmen ved bruk av en konstant HR. Ekstrapoleringen av effektdata benyttes for å estimere relevante kostnader og andel pasienter i helsestadiene progresjonsfri, progrediert sykdom og død gjennom modellens tidshorison. IPSEN har benyttet lik metode for både pNET og epNET kohorten, men har gjort forskjellige valg knyttet til framskrivning.

Følgende parametriske kurver er tilgjengelig i modellen: Eksponentiell, Weibull, log-normal, log-logistisk, gamma, Gompertz og generalisert gamma. For alle endepunkter kan en velge direkte ekstrapolering av komparatorarmen eller en konstant HR, med fleksibel valgmulighet.

Pasienter i komparatorarmen fikk mulighet til å bytte til kabozantinib ved sentralt verifisert progresjon. Ved det primære datakuttet hadde henholdsvis 29 % av pasientene i epNET-kohorten og 39 % i pNET-kohorten byttet fra placebo til kabozantinib. IPSEN vurderte at resultatene for OS i den opprinnelige ITT-analysen, uten justering for behandlingsbytte, ikke reflekterte den faktiske effekten av kabozantinib. For å håndtere dette benyttet IPSEN en IPCW-analyse justert for behandlingsbytte i sin grunnanalyse. Komparatorarmen ble modellert som avhengig av intervensjonsarmen ved hjelp av en konstant HR, basert på forutsetningen om at PH-antagelsen var oppfylt.

IPSENS generelle metode for vurdering av parametriske kurvetilpasning av forløpsdata til Kaplan-Meierdataene fra CABINET, sett opp mot DMPs retningslinjer, er vist i Appendiks 1.

### DMPs vurdering

DMP vurderer at modellstrukturen i den innsendte helseøkonomiske modellen kan være egnet for å analysere sykdoms- og behandlingsforløpet. Det er imidlertid problematisk å bruke noen av inputdataene i modellen for å belyse kostnadseffektiviteten av kabozantinib for pasienter med pNET og epNET. Vurderingene og endringene DMP utfører forklares i de neste kapitlene.

Analyseperspektivet, diskonteringsraten og halvsykluskorrigerings er i tråd med DMPs retningslinjer. Sykluslengde og tidshorisonen er rimelig. IPSEN har i innsendelsen, og på forespørsel, levert tilstrekkelig med dokumentasjon til at DMP kan vurdere modellen videre med hensyn til framskrivning av relevante effektendepunkter.

Modellen er fleksibel på tvers av epNET og pNET kohortene, slik at DMP selv kan gjøre ulike vurderinger og valg i den helseøkonomiske analysen.

**DMPs konklusjon om helseøkonomisk modell**

DMP godtar den innsendte modellen, men gjør endringer i forutsetningene for analysen (videre beskrevet i kommende kapitler).

### 3.3 Pasientpopulasjon

#### 3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Pasientkarakteristika for ITT populasjonen fra CABINET-studien er presentert i Tabell 5. EpNET-kohorten hadde en lavere andel mannlige deltakere (45% vs. 55%), en lavere andel med ECOG funksjonsstatus 0 (37 % vs. 48 %) og en lavere andel med lokalisasjon i tynntarmen (28 % vs. 42 %) i kabozantinibgruppen sammenlignet med placebogruppen. I pNET-kohorten var det derimot en høyere andel pasienter med ECOG 0 (54 % vs. 48 %), pasienter under 65 år (63 % vs. 52%) og pasienter med  $\geq 3$  tidligere behandlingslinjer (52 % vs 39 %) i kabozantinibgruppen sammenlignet med placebo. For øvrig var de fleste viktige demografiske data og baseline-karakteristika balansert mellom gruppene i begge kohorter.

Tabell 5. Pasientkarakteristikk for ITT populasjonen fra CABINET studien fordelt på epNET og pNET.

	epNET		pNET	
	Cabozantinib (N = 134)	Placebo (N = 69)	Cabozantinib (N = 64)	Placebo (N = 31)
<b>Median age (range), years</b>	66 (28-86)	66 (30-82)	59.5 (29-79)	64 (39-79)
<b>Mean age (SD), years</b>	62.9 (11.97)	63.4 (10.35)	59.4 (11.44)	62.0 (10.16)
<b>Age <math>\geq 65</math> years no. (%)</b>	74 (55)	38 (55)	24 (38)	15 (48)
<b>Female sex, no. (%)</b>	74 (55)	31 (45)	27 (42)	13 (42)
<b>ECOG performance status score, no. (%)</b>				
0	49 (37)	32 (46)	35 (55)	15 (48)
1	84 (63)	36 (52)	28 (44)	16 (52)
2	1 (0.7)	1 (1.4)	1 (1.6)	0
<b>Primary tumour site, no. (%)</b>				
Pancreas	4 (3.0)	3 (4.3)	62 (97%)	30 (97%)
Lung	27 (20)	12 (17)	-	-
Stomach <sup>§</sup>	3 (2.2)	2 (2.9)	1 (1.6%)	0
Small bowel (including Duodenum, Jejunum, Ileum)	37 (28)	29 (42)	1 (1.6%)	0
Appendix	1 (0.7)	0	-	-
Cecum <sup>§</sup>	3 (2.2)	0	0	1 (3.2%)
Non-cecum colon	2 (1.5)	0	-	-
Rectum	5 (3.7)	6 (8.7)	-	-

Thymus	6 (4.5)	4 (5.8)	-	-
Unknown*	22 (16%)	2 (2.9%)	-	-
Other†	24 (18%)	11 (16%)	-	-
<b>Tumour grade, no. (%)</b>				
Grade 1	37 (28)	15 (22)	14 (22)	7 (23)
Grade 2	86 (64)	48 (70)	39 (61)	19 (61)
Grade 3	8 (6)	5 (7.2)	8 (13)	3 (9.7)
Unknown‡	3 (2.2)	1 (1.4)	3 (4.7)	2 (6.5)
<b>Hormone syndrome present: functional tumour, no. (%)</b>	41 (31)	25 (36)	11 (17)	5 (16)
<b>Median no. (range) of previous systemic therapies not including somatostatin analogue A</b>	2 (1-5)	2 (1-6)	3 (1-8)	2 (1-7)
1 prior regimen no. (%)	59 (44%)	33 (48)	17 (27)	10 (32)
2 prior regimens, no. (%)	40 (30)	21 (30)	14 (22)	9 (29)
≥3 prior regimens, no. (%)	35 (26)	15 (22)	33 (52)	12 (39)
<b>Previous systemic therapy, no. (%)</b>				
Somatostatin analogue	124 (93)	64 (93)	63 (98)	30 (97)
Lu-177 DOTATATE	80 (60)	41 (59)	38 (59)	18 (58)
Everolimus	96 (72)	44 (64)	51 (80)	25 (81)
Temozolomide with or without capecitabine	43 (32)	20 (29)	43 (67)	16 (52)
Cisplatin or carboplatin plus etoposide	11 (8.2)	8 (12)	1 (1.6)	2 (6.5)
Sunitinib	4 (3.0)	1 (1.4)	18 (28)	7 (23)

Notater: § 7 pasienter med diagnose av pNET og 3 pasienter med diagnose av epNET ble klassifisert til feil kohort. \*For epNET kunne den eksakte primærtumorlokasjonen ikke identifiseres, men en diagnose av epNET ble stilt. †Andre inkluderer tynntarm, mesenterium, ampulla, midtarm, endetarm, gallegang, strupehode, pre-sakral, nyre og ethmoid sinus. ‡Kvalifiserte epNET-pasienter måtte oppfylle kun ett av følgende kriterier: 1) godt- eller moderat differensiert NET; 2) lav- eller middels grad NET; eller 3) karsinoid eller atypisk karsinoid tumor. Forkortelser: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; epNET, ekstrapankreatisk neuroendokrin tumor; pNET, pankreatisk neuroendokrin tumor. Kilde: IPSEN Data on File, 2024.

### 3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell

Pasientpopulasjonen i den helseøkonomiske modellen er basert på epNET og pNET kohortene i CABINET studien.

Pasientkarakteristika inkludert i den helseøkonomiske analysen er vist i Tabell 6, Tabell 7 og Tabell 8.

Tabell 6. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen (pNET).

Variabel	Inputvariabel	Kilde
Startalder (år)	60,22 år	Gjennomsnitt i CABINET
Andel kvinner (%)	42,11 %	Fordeling i CABINET
Kroppsvekt (kg)	80,81 kg	Gjennomsnitt i CABINET
Kroppsareal (m <sup>2</sup> )	1,95 m <sup>2</sup>	Gjennomsnitt i CABINET

Tabell 7. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen (epNET).

Variabel	Inputvariabel	Kilde
Startalder (år)	63,09 år	Gjennomsnitt i CABINET
Andel kvinner (%)	51,72 %	Fordeling i CABINET
Kroppsvekt (kg)	78,85 kg	Gjennomsnitt i CABINET
Kroppsareal (m <sup>2</sup> )	1,91 m <sup>2</sup>	Gjennomsnitt i CABINET

### 3.3.3 Norsk klinisk praksis

Medisinske fagekspertter rekruttert til oppdraget angir at studiepopulasjonen stort sett er representativ for pasienter i norsk klinisk praksis, og at median alder stemmer godt overens med norske registerdata(11).

### 3.3.4 DMPs vurdering

Rent overordnet vurderes studiepopulasjonen som tilstrekkelig representativ for norske forhold.

CABINET-studien inkluderte imidlertid en svært heterogen pasientpopulasjon med hensyn til antall tidligere behandlingslinjer og andre prognostiske faktorer, slik som primærlokalisasjon og sykdomsstadium. Prognose og tilgjengelige behandlingsalternativer varierer avhengig av disse karakteristikkene, og pasientantallet i CABINET-studien var for begrenset til å etablere konsistent behandlingseffekt på tvers av subpopulasjoner. Dette gjør det utfordrende å vurdere den eksterne validiteten av effektstørrelsen fra studien i forhold til forventet effekt i spesifikke subpopulasjoner og behandlingslinjer i norsk klinisk praksis. Begrenset pasientantall i studien ledet også til ubalanse mellom behandlingsarmene i de to subkohortene for visse baselinjekarakteristikker (f.eks. alder og/eller ECOG). Dette kan ha introdusert skjevhet i effektestimaterne (se Kap. 2.2).

#### **DMPs konklusjon om pasientpopulasjon**

DMP legger til grunn det samme som IPSEN i sin hovedanalyse, men påpeker at det er usikkerhet knyttet til den eksterne validiteten av resultatene for norske forhold.

## 3.4 Intervensjon

### 3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 8. Karakteristikk ved intervensjon (Kilde: IPSEN og preparatomtale)

	Klinisk dokumentasjon: CABINET studien.	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Dosering	Kabozantinib 60 mg én gang daglig i 28-dagers sykluser.	Som i CABINET studien.	Det antas at kabozantinib vil doseres i henhold til preparatomtalen. Anbefalt dosering er 60 mg én gang daglig.
Administrasjonsform	Per oralt	Per oralt	Per oralt
Behandlingsvarighet	Inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller tilbaketrekning av samtykke.  Behandlingsvarighet er basert på tid til behandlingsstopp (TTD) og inkluderer doseoppehold (se under). Medianvarigheten for eksponering i studien: <ul style="list-style-type: none"> <li>- pNET: 8,28 måneder</li> <li>- epNET: 5,37 måneder</li> </ul>	Inntil sykdomsprogresjon eller død (basert på CABINET-studien).  pNET: 8,28 epNET: 5,52	Behandlingen bør fortsette til pasienten ikke lenger har klinisk nytte av behandlingen eller til det oppstår uakseptabel toksisitet.
Relativ doseintensitet (%)	Prosentandelen av deltakerne med doseoppehold* var 83 % i epNET, og 86 % i pNET kohorten.  Dosereduksjon ned til 20 mg daglig var tillatt ved bivirkninger.	Prosentandel av deltakerne med doseoppehold per syklus, basert på individuelle pasientdata fra CABINET-studien.  For den helseøkonomiske modellen var disse: <ul style="list-style-type: none"> <li>• pNET: 7,70 %</li> <li>• epNET: 10,8 %</li> <li>• LungeNET: 14,6 %</li> </ul> Dosereduksjon er ikke inkludert i modellen da kabozantinib har en flat pris.	Ukjent
Premedisinering og/eller samtidig behandling	Samtidig bruk av SSA var tillatt forutsatt at personen hadde vært på stabil dose i minst 2 måneder: <ul style="list-style-type: none"> <li>• pNET: 54,7%</li> <li>• epNET: 68,7 %</li> </ul>	Samtidig behandling med SSA: <ul style="list-style-type: none"> <li>• pNET: 54,7 %</li> <li>• epNET: 68,7 %</li> <li>• lungeNET: 42,4 %)</li> </ul> pNET- og epNET-verdiene er basert på den kliniske	Preparatomtalen angir ingen spesifikk premedisinering og/eller samtidig behandling.  Også i norsk klinisk praksis anbefales SSA som symptomlindrende

		studierapporten for CABINET, og lunge-NET-verdier ble beregnet ut fra individuelle pasientdata fra studien.	behandling ved funksjonelle NET, uavhengig av ev. progresjon.
Påfølgende behandling	Påfølgende behandlinger inkluderte cytotoxisk cellegift, PRRT, anti-VEGFR TKI, everolimus, strålebehandling og leverstyrt behandling (se Kap 3.6.1.2, Tabell 15).	Ingen. IPSEN forventer at kabozantinib vil benyttes først når alle andre tilgjengelige behandlinger er uttømt.	Påfølgende behandling fra studien anses i all utstrekning representativ for norsk praksis.

Merk: \*Dette ble beregnet ved bruk av gjennomsnittlig total varighet av doseopphold og gjennomsnittlig doseeksponering, definert som tiden mellom første og siste dose, for alle pasienter som hadde et doseopphold av en hvilken som helst grunn i CABINET-studien. Forkortelser: epNET, ekstra-pancreatisk neuroendokrin tumor; NET, neuroendokrin tumor; pNET, pancreatic neuroendokrin tumor; PRRT, peptid-reseptor radionuklidterapi; SmPC, produktresumé (summary of product characteristics); SSAs, somatostatinanaloger; TKI, tyrosinkinasehemmer; VEGFR, vaskulær endotelial vekstfaktor-reseptor.

### 3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen

Ved datakutt 23.08.2023 var 17 % av pasientene i epNET kohorten og 23 % i pNET kohorten fortsatt på behandling med kabozantinib. Behandlingsvarighet i modellen er basert på CABINET-studien og framskrevet med parametriserte funksjoner.

IPSEN har inkludert doseopphold i modellen fordi de mener at dette sikrer at kostnadene reflekterer klinisk praksis. Doseoppehold ble beregnet ved hjelp av gjennomsnittlig total lengde av pausene og gjennomsnittlig doseeksponering, definert som tiden mellom første og siste dose, for alle pasienter som hadde et doseoppehold av en eller annen grunn i CABINET-studien. Andelen med doseoppehold er presentert i Tabell 8.

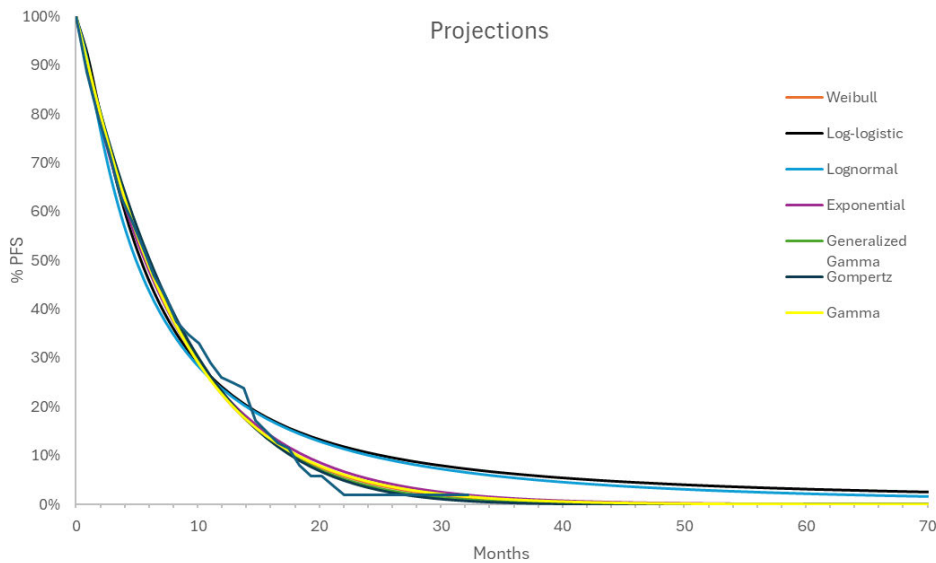
Tabell 9 viser hvilke undersøkelser IPSEN har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av behandlingsvarighet (TTD) for kabozantinib utover den observerte studieperioden:

Tabell 9. Framskrivning av behandlingsvarighet av kabozantinib i epNET og pNET kohortene i IPSEN sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).

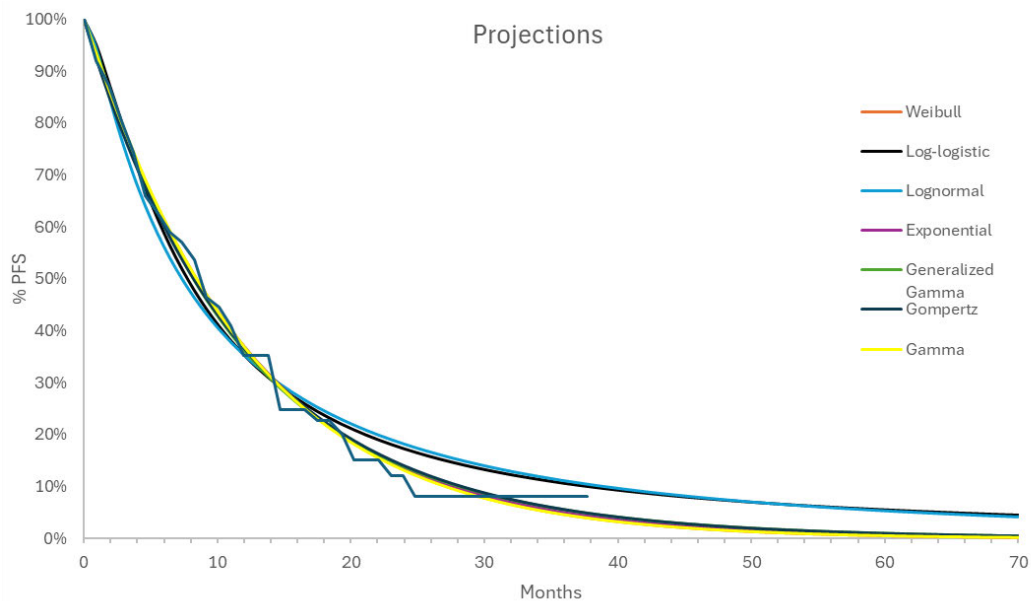
IPSEN sin analyse	
Grunnanalyse	Modellert uavhengig med fullparametrisering av KM-data ved bruk av eksponentiell funksjon for både epNET og pNET kohortene.
<b>Kurvevalg basert på:</b>	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks 1.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om accelerated failure time (AFT) modell er passende gjennom Quantile-Quantile-plot. Plott er vist i Appendiks 1.
Vurdering av ekstrapolering	Vurdering av visuell og statistisk tilpasning basert på AIC/BIC, se Appendiks 1.

I sin grunnanalyse valgte IPSEN å basere framskrivningen av TTD for kabozantinib på de funksjonene som ga den beste matematiske tilpasningen, vurdert ut fra både AIC og BIC. Dette resulterte i eksponentiell funksjon som det foretrukne valget både i epNET kohorten (Figur 3) og i pNET kohorten (Figur 4). IPSEN har også levert og vurdert relevante diagnostiske plott og evaluert hasardfunksjonen.

Dette bruker IPSEN til å støtte valget sitt, da de mener at funksjonen er relativt stabil i epNET kohorten og svakt synkende i pNET kohorten.



Figur 3. Kaplan-Meier Plot for behandlingsvarighet og parametriske framskrivning av kabozantinib i intervensjonsarmen i epNET kohorten basert på TTDD (kilde: IPSEN)



Figur 4. Kaplan-Meier Plot for behandlingsvarighet og parametriske framskrivning av kabozantinib i intervensjonsarmen i pNET kohorten basert på TTDD (kilde: IPSEN).

### 3.4.3 DMPs vurdering

Det er samsvar mellom studiedataene og den helseøkonomiske modellen.

IPSEN har valgt å benytte TTD KM-kurver fra CABINET-studien, til fordel for PFS, for å modellere tid på behandling. Dette vurderes som en akseptabel tilnærming, da kabozantinib er forbundet med betydelig toksisitet og en relativt stor andel pasienter seponerte behandlingen før verifisert progresjon pga. bivirkninger (27 % i epNET kohorten og 19 % i pNET kohorten i CABINET-studien).

Metodikk for parametrisk kurvetilpasning er levert i henhold til anbefalt litteratur og DMPs retningslinjer. TTD dataene er modne, hvilket gir grunnlag for å vektlegge intern validitet ved valg av framskrivningsfunksjoner. IPSENS foretrukne kurvevalg (eksponentiell funksjon i begge kohorter) støttes av både god visuell tilpasning og beste matematiske tilpasning til KM-data (laveste AIC og BIC i begge kohorter). DMP vurderer at flere kurvevalg kunne vært plausible, men på grunn av liten grad av framskrivning er forskjellene mellom de ulike kurvene begrensede. DMP beholder derfor IPSEN sitt kurvevalg uten å vurdere framskrivningskurvene inngående. Dette gjøres som en pragmatisk tilnærming i denne saken, og er ikke nødvendigvis overførbart til andre saker.

#### **DMPs konklusjon om intervensjon**

DMP legger til grunn det samme som IPSEN i sin hovedanalyse, dvs. eksponentiell funksjon i både epNET og pNET kohorten.

## 3.5 Komparator

### 3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Komparator i studien var placebo i kombinasjon med beste støttebehandling. Dette er i all utstrekning i tråd med norsk klinisk praksis, der kabozantinib primært forventes benyttes i sen linje (fra tredje linje), når andre behandlingsalternativer er få / uttømt. Placebo som komparator anses imidlertid ikke internt valid for studiepopulasjonen, der en andel pasienter kun hadde mottatt én tidligere behandlingslinje utover SSA (se også 3.5.3: DMPs vurdering).

Tid på behandling er modellert basert på studiedata, i tråd med modellering av intervensjonsarmen. Påfølgende behandling i CABINET-studien inkluderte cytotoxisk cellegift, PRRT, anti-VEGFR TKI, everolimus, strålebehandling og leverstyrt behandling (se Kap. 3.6.1.2, Tabell 15). I tråd med intervensjonsarmen er det i modellen ikke antatt noen etterfølgende behandling i komparator armen, da IPSEN forventer at kabozantinib vil bli benyttet først når tilgjengelige behandlinger er uttømt.

Andelen pasienter som mottok samtidig behandling med SSA var sammenlignbar med intervensjonsarmen:

- pNET: 54,8 %
- epNET: 69,6 %
- lungeNET: 43,7 %

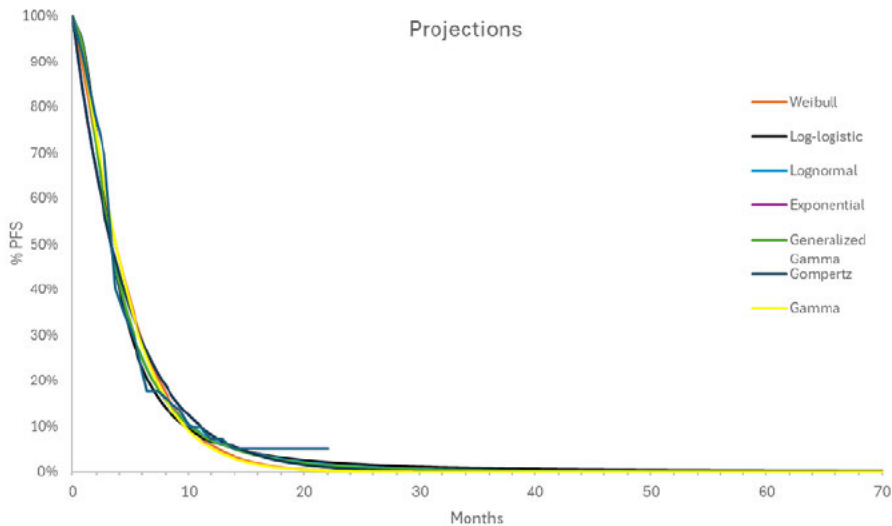
### 3.5.2 Implementering av komparator i den helseøkonomiske modellen

Ved datakutt 23.08.2023 var 13 % av pasientene i epNET kohorten og 6 % i pNET kohorten fortsatt på behandling med placebo. Tabell 11 viser hvilke undersøkelser IPSEN har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av behandlingsvarighet (TTD) for placebo utover den observerte studieperioden.

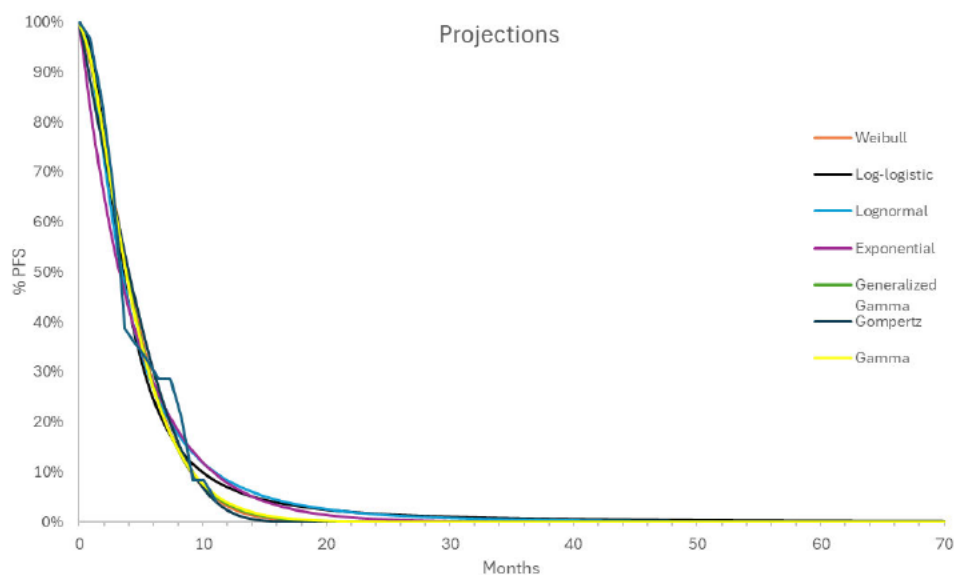
IPSEN har gjennomført tester for proporsjonal hasard, men har valgt å tilpasse framskrivningskurver for TTD uavhengig i begge kohorter. Valg av framskrivningskurver er basert på de samme antagelsene og testene som ble utført for intervensjonsarmen. Det var log-logistisk og gamma funksjon som hadde den beste matematiske tilpasningen for henholdsvis epNET (Figur 5) og pNET (Figur 6) kohortene. Kurvene ble inspisert visuelt og ved å undersøke hasardfunksjonene for å støtte IPSENS valg av framskrivning.

Tabell 10. Framskrivning av behandlingsvarighet av placebo i epNET og pNET kohortene i IPSEN sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).

IPSEN sin analyse	
Grunnanalyse	Modellert uavhengig med fullparametrisering av KM-data ved bruk av log-logistisk funksjon (epNET) og gamma funksjon (pNET).
<b>Kurvevalg basert på:</b>	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks 1.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om accelerated failure time (AFT) modell er passende gjennom Quantile-Quantile-plot. Plott er vist i Appendiks 1.
Vurdering av ekstrapolering	Vurdering av visuell og statistisk tilpasning basert på AIC/BIC, se Appendiks 1.



Figur 5. Kaplan-Meier Plot for behandlingsvarighet og parametrisert framskrivning av placebo i komparator-armen i epNET kohorten basert på TTDD (kilde: IPSEN).



Figur 6. Kaplan-Meier Plot for behandlingsvarighet og parametrisert framskrivning av placebo i komparator-armen i pNET kohorten basert på TTD (kilde: IPSEN).

### 3.5.3 DMPs vurdering

Det er samsvar mellom studiedataene og den helseøkonomiske modellen. Ifølge medisinske fagekspertter rekruttert av RHF-ene vil legemidlet sannsynligvis primært bli benyttet fra tredje til femte behandlingslinje, når det kun gjenstår tyngre kjemoterapi som alternativ behandling. Hos utvalgte pasienter, ved f.eks. SSTR-negativ Grad 3 sykdom, kan kabozantinib vurderes fra andre linje etter CAPTEM (ved utbredt progredierende sykdom) eller etter evrolimumus / sunitinib ved mer langsomt progredierende pNET. I norsk klinisk praksis anses placebo kombinert med beste støttebehandling som en akseptabel komparator for denne pasientgruppen. Det er imidlertid viktig å påpeke at CABINET-studien også inkluderte pasienter i relativt tidlig behandlingslinje. Om lag halvparten av pasientene i epNET-kohorten og 30 % av pasientene i pNET-kohorten hadde kun mottatt én tidligere behandling (i tillegg til SSA) før inklusjon i studien. I både pNET og epNET finnes flere etablerte terapier, inkludert everolimumus, sunitinib (pNET), PRRT (ved SSTR-positivitet påvist ved billeddiagnostikk) og kjemoterapi som CAPTEM. Selv om behandlingssekvenser i praksis er heterogene og ikke alle pasienter er kandidater for alle disse alternativene, tilsier tilgjengeligheten av flere aktive behandlinger at en andel av pasientene i studien kunne ha mottatt ytterligere etablert terapi før inklusjon. Komparatorarmen i studien vurderes derfor som noe underbehandlet. Dette kan ha hatt betydning for den eksterne validiteten av effektestimaterne fra studien (se Kap 3.6).

I tråd med intervensjonsarmen benyttes TTD KM-kurver fra CABINET-studien for å modellere tid på behandling. Kostnader knyttet til behandlingsvarighet i placebo-armen er ubetydelige, og spredningen mellom de ulike framskrivningskurvene er liten. DMP beholder derfor firmaets kurvevalg uten å vurdere framskrivningskurvene inngående. Dette gjøres som en pragmatisk tilnærming i denne saken, og er ikke nødvendigvis overførbart til andre saker.

#### **DMPs konklusjon om komparator**

DMP legger til grunn det samme som IPSEN i sin hovedanalyse, dvs. log-logistisk funksjon i epNET kohorten og gamma funksjon i pNET kohorten.

## 3.6 Kliniske utfallsmål

Relativ effekt og sikkerhet i den helseøkonomiske modellen for kabozantinib sammenlignet med placebo er basert på resultater fra ITT populasjonen i CABINET studien, med data fra det primære datakuttet (23.08.2023). Studien er presentert i Kap. 2.

CABINET studien ble stanset tidlig, som følge av at det ble observert en signifikant PFS gevinst til fordel for kabozantinib ved en planlagt interimanalyse for «futility» (se også Kap 2.2). Det primære datakuttet for effekt- og sikkerhetsanalysene (23.08.2023) tilsvarer datoen for avblinding av studien, der videre innrulling ble stanset og det ble åpnet for behandlingsbytte fra placebo til kabozantinib for samtlige pasienter, uten krav om sentralt verifisert progresjon. Ved dette tidspunktet hadde epNET-kohorten nesten nådd full rekruttering (dvs. 203 (134:69) av de planlagte 210 pasientene). I pNET-kohorten, derimot, var det kun 95 (64;31) av de opprinnelig planlagte 185 deltakerne som var innrullert. Median oppfølgingstid for epNET var 23,3 måneder for kabozantinib og 23,0 måneder for placebo. For pNET var median oppfølgingstid 23,2 måneder for kabozantinib og 25,2 måneder for placebo. Under utredning av markedsføringstillatelsen ble det i tillegg gjennomført en uplanlagt OS-gjennomgang, forespurt av EMA. Kaplan-meier kurver for OS fra dette oppdaterte datakuttet (04.09.2024) presenteres, men IPSEN har ikke benyttet dette datakuttet ved valg av framskrivningsfunksjoner for den helseøkonomiske modellen.

Resultatet av kostnadseffektivitetsmodellen presenteres som to grunnsenarioer, separat for epNET og pNET. IPSEN har også sendt in en separat analyse av lungeNET populasjonen, en subpopulasjon av epNET kohorten. Kaplan-meier kurver for lungeNET og epNET uten lungeNET er presentert under. DMP vurderer imidlertid at separate analyser av lunge-NET subpopulasjonen ikke er egnet som

grunnlag for beslutningstaking. Dette er en post-hoc subgruppeanalyse med svært begrenset pasientantall, og ubalanse i baseline-karakteristika. Videre foreligger ingen klar biologisk eller klinisk begrunnelse for å behandle lunge-NET som en distinkt populasjon. For å unngå å overtolke tilfeldige effekter, velger derfor DMP å behandle lunge-NET som en del av den samlede epNET-populasjonen i de helseøkonomiske analysene.

### 3.6.1 Relativ effekt

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

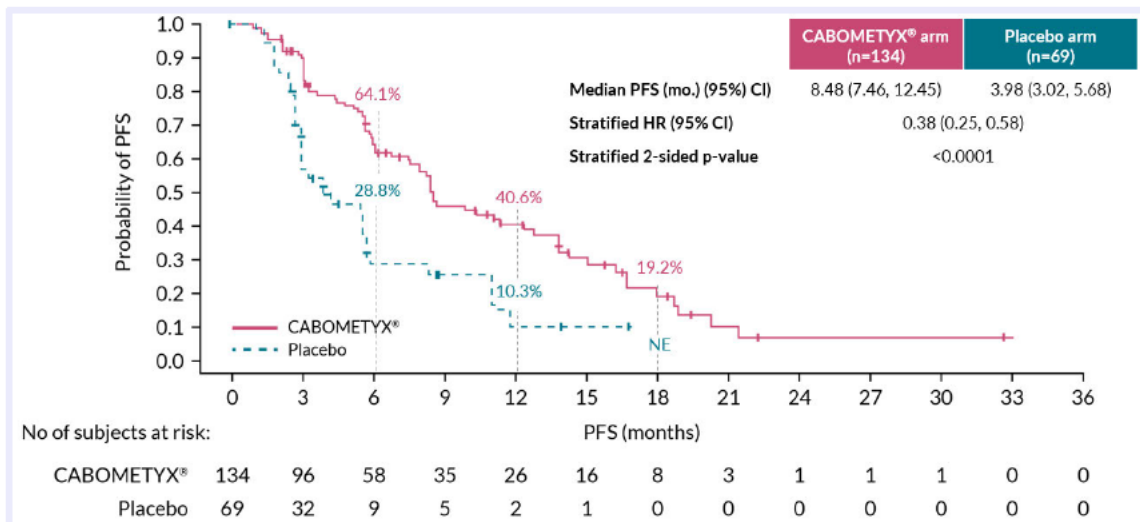
#### 3.6.1.1 Progresjonsfri overlevelse (PFS)

##### Innsendt klinisk dokumentasjon

PFS vurdert av en blindet uavhengig vurderingskomité (BIRC) ved bruk av Food and Drug Administrations (FDA) regler for sensurering, ble benyttet som primæranalyse (se Kap. 2.2). Den endelige PFS analysen var opprinnelig planlagt og gjennomføres når henholdsvis 164 og 149 hendelser hadde oppstått hos pasienter med epNET og pNET. Basert på interim-analysen, var informasjonsfraksjonen for effekt således 68 % i epNET-kohorten og 38 % i pNET-kohorten.

##### epNET

Det ble observert en signifikant PFS-gevinst til fordel for kabozantinib (Hazard Ratio (HR) på 0,38 (95% KI: 0,25, 0,58;  $p < 0,0001$ ), noe som indikerer en 62 % reduksjon i hasard for død sammenlignet med placebo-gruppen. Median PFS var 8,48 måneder (95 % KI: 7,46, 12,45) i kabozantinib-armen sammenlignet med 3,98 måneder (95 % KI: 3,02, 5,68) i placebo-armen.



Figur 7. Kaplan-Meier-plott for progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert av en blindet uavhengig vurderingskomité (BIRC) fra CABINET-studien, ITT-populasjonen i epNET-kohorten. ; epNET, ekstrapankreatisk neuroendokrin tumor; HR, hazard ratio. Merk: + indikerer en sensurert observasjon. Stratifiseringsfaktorer for epNET: Samtidig bruk av somatostatinalanalog (Ja, Nei) og primær lokalisasjon [Midt-tarm/Ukjent vs. Ikke-midt-tarm GI/Lunge/Annet. Datakutt 23.08.2023.

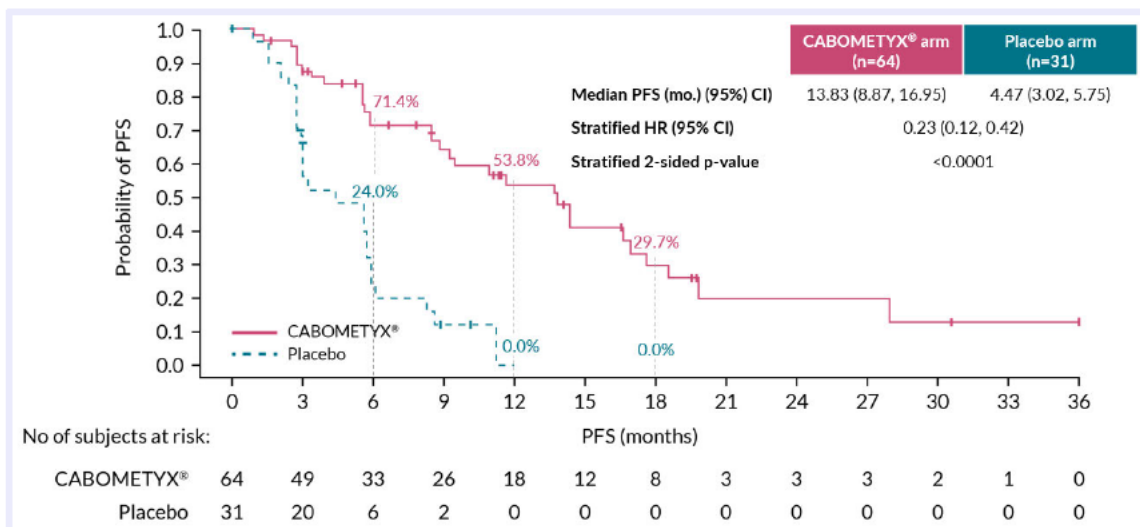
Andel pasienter med PFS hendelser og andel pasienter sensurert i den primære PFS analysen er vist i tabellen under. Andelen sensurert for ny antikreft behandling og manglende post-baseline responsvurdering var skjevfordelt mellom armene.

Tabell 11. PFS hendelser og sensurering i CABINET studien, epNET kohorten (datakutt 23.08.2023).

	Kabozantinib (n=134)	Placebo (n=69)
<b>Number (%) av pasientene</b>		
<b>Sensurert</b>	63 (47 %)	29 (42 %)
NPACT	27 (20 %)	9 (13 %)
2 eller flere manglende respons vurderinger	1 (0,7 %)	5 (2,7 %)
Ingen post-baslinje responsvurdering	15 (11 %)	2 (2,9 %)
Ingen hendelse og ikke noe behandlingsbytte	20 (15 %)	7 (10 %)
<b>Hendelser</b>	71 (53 %)	40 (58 %)
Død	18 (13 %)	5 (7,2 %)
Dokumentert progresjon	53 (40 %)	35 (51 %)

### pNET

Også for pNET ble det observert en signifikant PFS-fordel for kabozantinib (Hasard rate (HR) på 0,23 (95% konfidens intervall (KI): 0,12, 0,42;  $p < 0.0001$ ), noe som indikerer en 77 % reduksjon i hasard for død sammenlignet med placebo-gruppen. Median PFS var 13,83 måneder (95% KI: 8,87, 16,95) i kabozantinib-armen, sammenlignet med 4,47 måneder (95% KI: 3,02, 5,75) i placebogruppen.



Figur 8. Kaplan-Meier-plott for progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert av en blindet uavhengig vurderingskomité (BIRC) fra CABINET-studien, ITT-populasjonen i pNET-kohorten. pNET, pankreatisk neuroendokrin tumor; HR, hazard ratio. Merk: + indikerer en sensurert observasjon. Stratifiseringsfaktorer for pNET: Samtidig bruk av somatostatinanalog (Ja, Nei) og tidligere behandling med sunitinib (Ja, Nei). Datakutt 23.08.2023.

Som for epNET var andelen sensurert for ny antineoplastisk behandling og manglende post-baseline responsvurdering var skjevfordelt mellom armene.

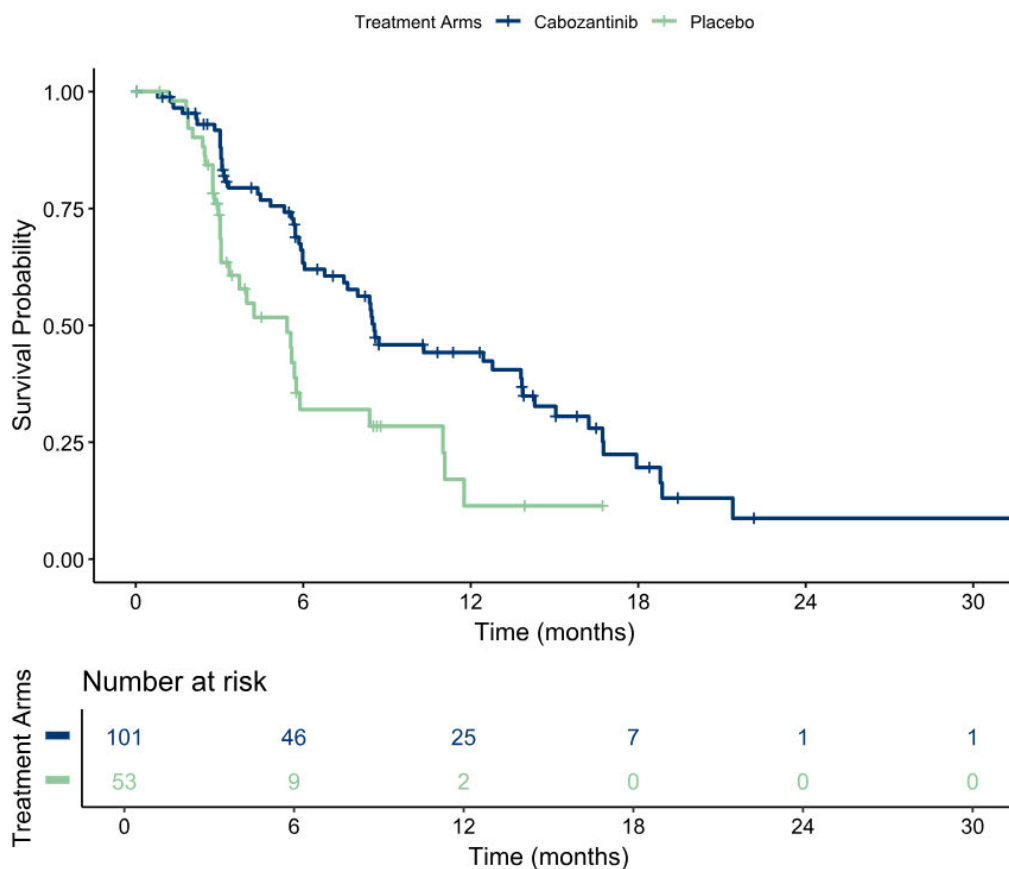
Tabell 12. PFS hendelser og sensurering i CABINET studien, pNET kohorten (datakutt 23.08.2023).

	Kabozantinib (n=134)	Placebo (n=69)
<b>Number (%) av pasientene</b>		
<b>Sensurert</b>	32 (50 %)	6 (19 %)
NPACT	13 (20 %)	3 (9,7 %)
2 eller flere manglende respons vurderinger	1 (1,6 %)	0
Ingen post-baslinje responsvurdering	4 (6,3 %)	1 (3,2 %)
Ingen hendelse og ikke noe behandlingsbytte	14 (22 %)	1 (3,2 %)
<b>Hendelser</b>	32 (50 %)	25 (81 %)
Død	7 (11 %)	4 (13 %)
Dokumentert progresjon	25 (39 %)	21 (68 %)

### Subgruppeanalyser av epNET (minus lungeNET) og lungeNET

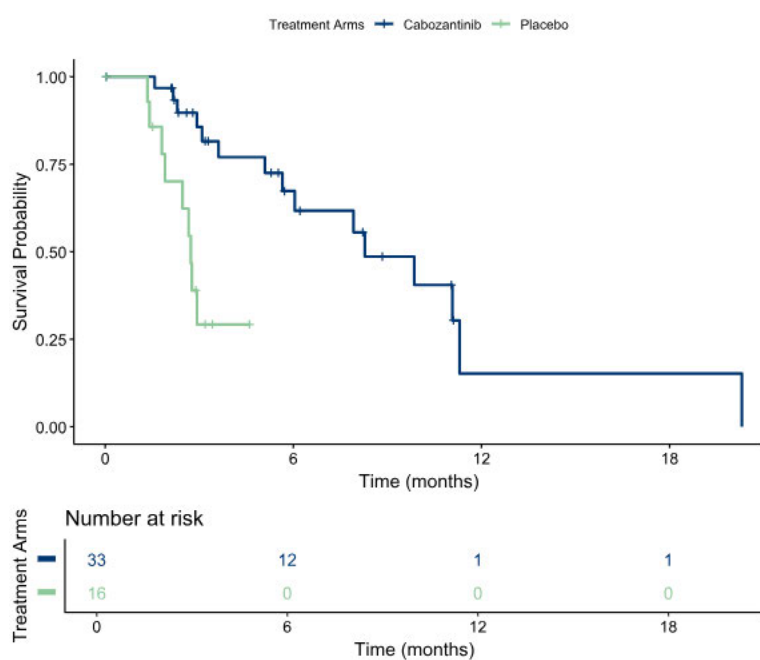
EpNET kohorten inkluderer både pasienter med lungeNET og pasienter med andre ekstrapankreatiske NET. Da prognosen ved lungeNET skiller seg betydelig fra prognosen ved en rekke andre epNET, presenterte IPSEN subgruppeanalyser av epNET kohorten, stratifisert på lungeNET vs epNET uten lungeNET.

For epNET minus lungeNET populasjonen ble det observert en median PFS på 8,54 måneder (95% KI: 7,46, 13,86, n=101) sammenlignet med 5,42 måneder i placeboarmen (95% KI: 3,35, 8,38, n=53). Dette ga en HR på 0,48 (95% KI: 0,30, 0,75).



Figur 9. Kaplan-Meier-plott for progresjonsfri overlevelse (PFS) fra CABINET-studien, epNET minus lungeNET-populasjonen.

For lungeNET populasjonen ble det observert en median PFS på 8,28 måneder for kabozantinib (95% KI: 6,05, NE, n=33) sammenlignet med 2,73 måneder i placeboarmen (95% KI: 1,91, NE, n=16). Dette ga en HR på 0,18 (95% KI: 0,06, 0,51).



Figur 10. Kaplan-Meier-plott for progresjonsfri overlevelse (PFS) fra CABINET-studien, lungeNET-populasjonen.

## Implementering av PFS i helseøkonomisk modell

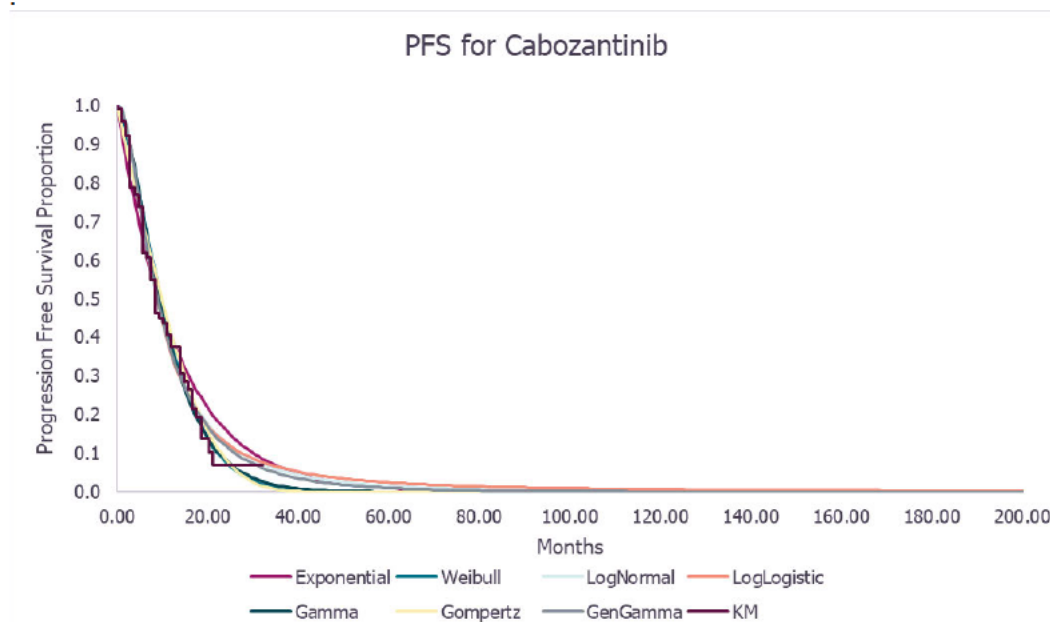
Ved datakuttet 23.08.2023 hadde 53 % og 58 % av pasientene i intervensjons- og komparatorarmen progredierte i epNET-kohorten, og 50 % respektive 81 % i pNET-kohorten. Tabell 14 viser hvilke undersøkelser IPSEN har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av PFS utover den observerte studieperioden:

Tabell 13. Framskrivning av PFS i IPSEN sin grunnanalyse for epNET og pNET (kilde: innsendt dokumentasjon).

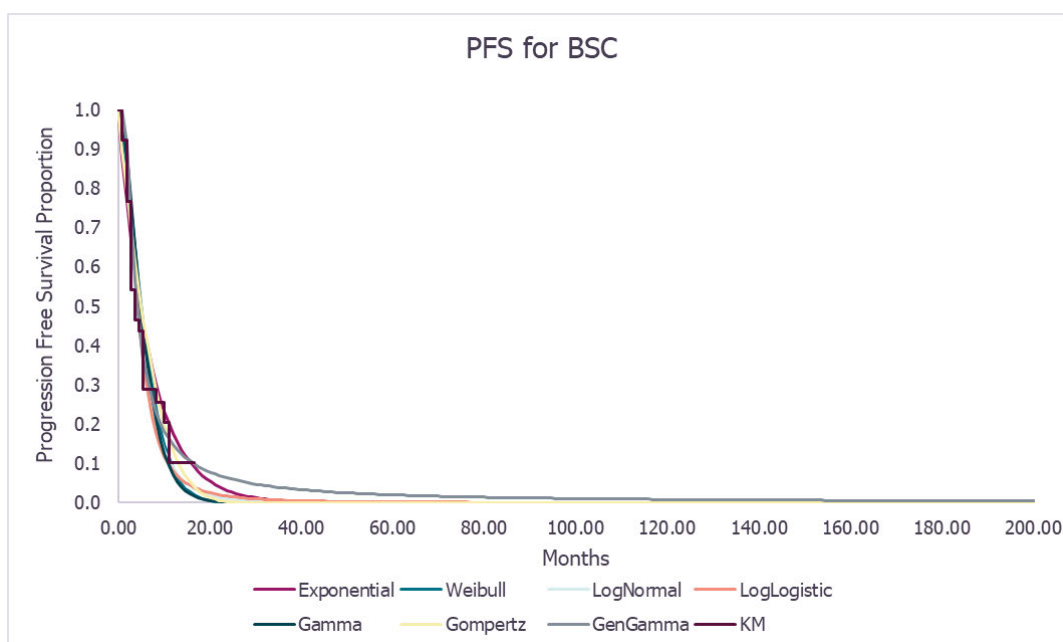
IPSEN sin analyse	
Grunnanalyse	Behandlingsarmer modellert uavhengig av hverandre ved fullparametrisering av KM-data ved bruk av log-normal funksjon i begge armer og begge kohorter.
<b>Kurvevalg basert på:</b>	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks 1.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om accelerated failure time (AFT) modell er passende gjennom Quantile-Quantile-plot. Plott er vist i Appendiks 1.
Vurdering av ekstrapolering	Statistisk tilpasning basert på AIC, BIC, glattet hasardplott, visuell inspeksjon og klinisk plausibilitet. Se Appendiks 1.

### epNET

I grunnanalysen valgte IPSEN å tilpasse standard parametriske funksjoner individuelt til hver studiearm, siden antagelsen om proporsjonal hasard ikke holdt. Log-normal modellen har den beste matematiske tilpasningen i henhold til AIC og BIC i intervensjonsarmen og nest best i komparatorarmen. På grunn av den beste visuelle tilpasningen og klinisk validering valgte IPSEN log-normal som grunnanalyse for PFS-ekstrapolering i begge armene.



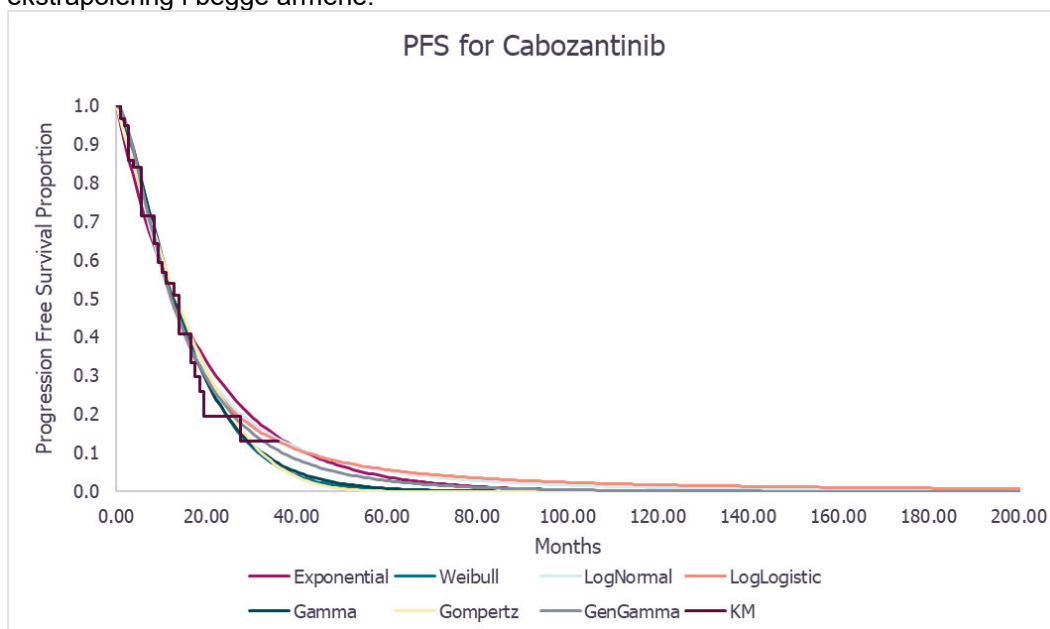
Figur 11. Ekstrapolering av PFS i intervensjonsarmen med standard parametriske funksjoner (epNET)



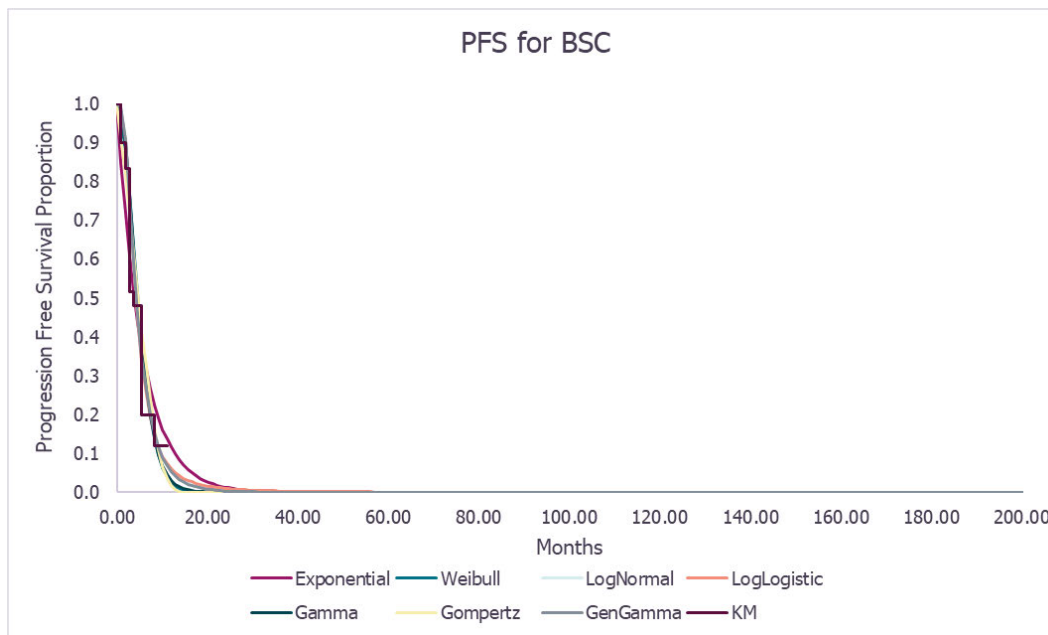
Figur 12. Ekstrapolering av PFS i komparatorarmen med standard parametriske funksjoner (epNET)

### pNET

I tråd med epNET kohorten valgte IPSEN å tilpasse standard parametriske funksjoner individuelt til hver studiearm, siden antagelsen om proporsjonal hasard ikke holdt. Log-normal modellen har den beste matematiske tilpasningen i henhold til AIC og BIC for intervensjon og komparator, og ble på bakgrunn av dette samt visuell tilpasning og klinisk plausibilitet, valgt som grunnanalyse for PFS-ekstrapolering i begge armene.



Figur 13. Ekstrapolering av PFS i intervensjonsarmen med standard parametriske funksjoner (pNET)



Figur 14. Ekstrapolering av PFS i komparatorarmen med standard parametriske funksjoner (pNET)

## DMPs vurdering

### Vurdering av validiteten av PFS resultatene

Det ble observert en signifikant PFS-gevinst til fordel for kabozantinib sammenlignet med placebo i både epNET og pNET kohorten. Resultatene bør imidlertid tolkes med viss forsiktighet, da et antall faktorer kan ha påvirket utfallsmålet:

- I studien ble det observert en relativt stor uoverensstemmelsesrate mellom utprøvderte og BIRC vurderte responser. Dette tilfører usikkerhet til analysen og utfordrer verdien av PFS som et (surrogat) endepunkt. Det er imidlertid betryggende at diskordansen var likartet i begge armer, og ikke systematisk i favør av kabozantinib.
- En andel av pasientene i begge kohortene ble sensurert for interkurrente hendelser i PFS-analysen, der flertallet av sensureringene skyldtes enten oppstart av ny antitumorbehandling før dokumentert progresjon eller manglende post-baseline vurdering. Studien ble gjennomført i en setting hvor placebo sannsynligvis representerer en suboptimal kontroll for en andel av pasientene, og der risikoen for funksjonell ublinding er høy. Dette skaper en potensiell risiko for informativ sensurering, som kan ha ført til selektivt bortfall av pasienter med dårlig prognose i begge behandlingsarmer. Gitt den høye toksisiteten og den større graden av sensurering i intervensjonsarmen, kan bias i effektestimater primært ha favorisert kabozantinib. På bakgrunn av dette bør PFS-resultatene tolkes med noe forsiktighet, spesielt i fravær av støttende OS-data. EMA etterspurte en analyse av tid til behandlingssvikt, som inkluderte behandlingssesjonering uavhengig av årsak. Denne analysen viste en økning i HR fra 0,38 til 0,47 for epNET-kohorten og fra 0,23 til 0,34 for pNET-kohorten (EPAR). Selv om denne analysen ikke kompenserer for informativ sensurering, reflekterer den den høyere frekvensen av tilleggshendelser (primært behandlingsavbrudd grunnet toksisitet) som ble observert i kabozantinib-armen.
- En alfa på 0,002 (tosidig) var allokert til hver protokolldefinerte interimanalyse, noe som reduserer risikoen for falske positive resultater. Imidlertid bør det tas i betraktning at antallet deltakere (spesielt i pNET-kohorten) var svært begrenset, samt risikoen for overestimering av behandlingseffekten forbundet med interim-analyser.
- Som beskrevet i Kapittel 3.5.3, var en andel av pasientene i komparatorarmen trolig suboptimalt behandlet. Dvs. nesten halvparten av pasientene i epNET-kohorten og en tredjedel av pasientene i pNET-kohorten befant seg i andre linje (ekskludert SSA), hvor flere alternative behandlingsmuligheter er tilgjengelige. Dette understrekes av den høye andelen pasienter som mottok etterfølgende aktiv antitumorbehandling i begge armer / kohorter (se Kap. 3.6.1.2). Det finnes ingen direkte sammenlignende studier av kabozantinib og andre relevante behandlingsoptimaliteter. NICE gjennomførte eksplorative Bucher-baserte indirekte

sammenligninger (ITC) mellom kabozantinib og everolimus / sunitinib for PFS og OS. Analysene antyder en numerisk fordel for kabozantinib for PFS, og en numerisk fordel for komparatorerne for OS. Disse resultatene gir en viss kontekstualisering av kabozantinib i dagens behandlingslandskap, men er svært usikre da de har betydelige begrensninger, som forskjeller i populasjoner og antall tidligere behandlinger. Uansett kan det ikke utelukkes at suboptimal behandling av komparatorarmen har resultert i en overestimert PFS gevinst.

Basert på ovenstående vurderes **PFS-estimatene fra studien trolig å være overestimert**. Omfanget av en slik overestimert kan ikke kvantifiseres på en pålitelig måte, og ethvert anslag vil være beheftet med betydelig usikkerhet.

### Vurdering av framskrivning av PFS

PFS-dataene er modne, noe som gjenspeiles i mindre variabilitet mellom langsiktige projeksjoner med standard parametriske funksjoner. Datamodenhet reduserer usikkerheten rundt ekstrapolering over modellens tidshorisont.

IPSEN leverte alle diagnostiske tester for PH/AFT i henhold til retningslinjene. Diagnostikken for proporsjonal hasard viser brudd på proporsjonaliteten ved log-kumulativt hasardplott (spesielt tidlig). Schoenfeld-residualplott indikerer også at PH-antagelsen ikke holder. DMP er derfor enig i at det er rimelig å tilpasse parametriske funksjoner separat til studie-armene, noe som i tillegg støttes av at kun intervensjonsarmen mottok aktiv behandling.

IPSEN valgte log-normal funksjon for begge armer i både epNET og pNET kohorten basert på matematisk og visuell tilpasning. Det er få pasienter igjen etter 15 måneder i begge kohortene, og visuelt ser log-normal funksjonen ut til å overpredikere PFS gevinsten for intervensjonsarmen i siste delen av kurvene. AIC og BIC verdier viser marginale forskjeller mellom flere av framskrivningsfunksjonene og DMP vurderer at Weibull, som gir en mer konservativ ekstrapolering, har en bedre visuell tilpasning til dataene for intervensjonsarmen i begge kohorter. For komparatorarmene er den visuelle tilpasningen av log-normal funksjonen god. Det finnes ingen data som kan bidra til å validere langsiktig risiko for progresjon ved behandling med kabozantinib, og valg av framskrivningsfunksjon er beheftet med usikkerhet.

De glattede hasardene sammenlignet med ulike ekstrapoleringer kan støtte valg av Weibull funksjon. I begge kohorter passer Weibull godt i intervensjonsarmen, mens den bare passer nokså godt i komparatorarmen i pNET og mindre godt i komparatorarmen for epNET. Det er imidlertid ingen av ekstrapoleringene som har god tilpasning i komparatorarmen, og det kan tenkes at andre metoder hadde vært bedre egnet. Dataene er uansett relativt modne, og valg av funksjon har dermed ikke store konsekvenser. DMP velger derfor på bakgrunn av glattede hasarder og visuell tilpasning Weibull i intervensjonsarmen. For konsistens velges Weibull også i komparatorarmen.

#### DMPs konklusjon om framskrivning av PFS

DMP endrer framskrivning av PFS fra log-normal til Weibull i intervensjonsarmen og komparatorarmen i begge kohorter.

Grunnet utfordringer knyttet til studiens interne validitet antas allikevel PFS estimatene være overestimert sammenlignet med forventet effekt i norsk klinisk praksis.

### 3.6.1.2 Total overlevelse (OS)

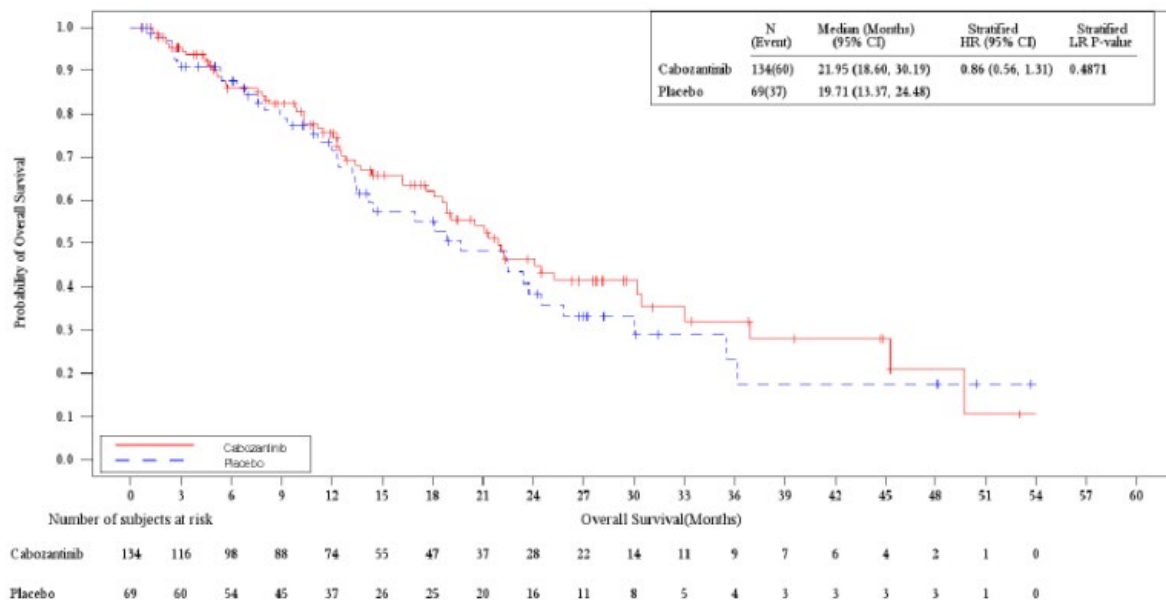
#### Innsendt klinisk dokumentasjon

Totaloverlevelse (OS) er presentert basert på det primære datakuttet (23.08.2023). I tillegg presenteres Kaplan-Meier kurver fra et oppdatert datakutt (04.09.2024), basert på en uplanlagt OS-

gjennomgang forespurt under vurderingen av markedsføringstillatelsen. Denne analysen gir 12 måneder ekstra oppfølging av overlevelse. IPSEN har allikevel ikke benyttet OS-kurvene fra det oppdaterte datakuttet ved valg av franskrivningsfunksjoner. Det primære datakuttet tilsvarer datoen der man stanset innrulling i studien og åpnet for muligheten til behandlingsbytte fra placebo til intervensjonen, uten krav om sentralt bekreftet sykdomsprogresjon. Den primære OS analysen følger «treatment policy» prinsippet, det vil si at den ikke er sensurert for behandlingsbytte. Analyser som justerer for behandlingsbytte er også presentert, og det er disse som benyttes av IPSEN i den helseøkonomiske modellen.

### epNET

Det ble ikke observert noen OS-fordel for kabozantinib sammenlignet med placebo ved det primære datakuttet (HR: 0,86; 95 % KI: 0,56, 1,31; p=0,4871, Figur 15) eller ved det oppdaterte datakuttet ( ). Ved det primære datakuttet var median OS 21,95 måneder (95 % KI: 18,6, 30,19) i kabozantinib-armen, sammenlignet med 19,71 måneder (95 % KI: 13,37, 24,48) i placebogruppen. Ved det oppdaterte datakuttet var median OS ca. (Figur 16).

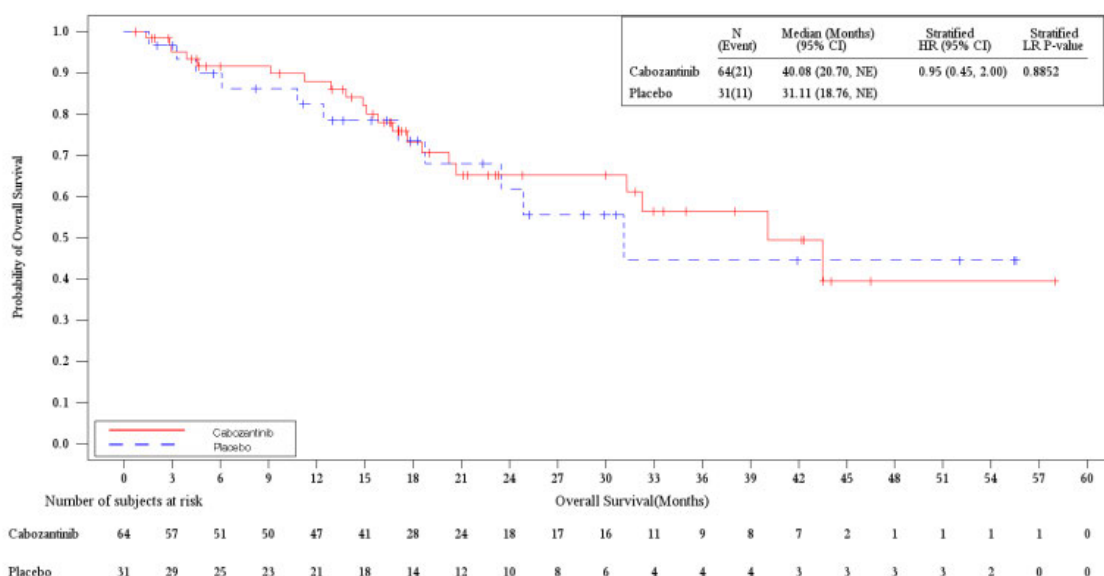


Figur 15. Kaplan-Meier-plott for total overlevelse (OS) fra CABINET-studien, ITT-populasjonen i epNET-kohorten. KI, konfidensintervall; epNET, ekstrapankreatisk neuroendokrin tumor; HR, hazard ratio; ITT, intent-to-treat (intensjon-til-behandling); LR, log-rank test. Merk: + indikerer en sensurert observasjon. Stratifiseringsfaktorer for epNET: Samtidig bruk av somatostatinanalog (Ja, Nei) og primær lokalisasjon [Midt-tarm/Ukjent vs. Ikke-midt-tarm GI/Lunge/Annet. Datakutt 23.08.2023.



## pNET

Det ble ikke observert noen OS-fordel for kabozantinib sammenlignet med placebo ved det primære datakuttet (HR: 0,95; 95 % KI: 0,45, 2,00;  $p=0,8852$ , Figur 17) eller ved det oppdaterte datakuttet ( ). Ved det primære datakuttet var median OS 40,08 måneder (95 % KI: 20,7, ikke estimerbart (NE)) i kabozantinib-armen, sammenlignet med 31,11 måneder (95%: 18,76, NE) i placebogruppen. Ved det oppdaterte datakuttet var median OS uendret i begge armer (Figur 18)

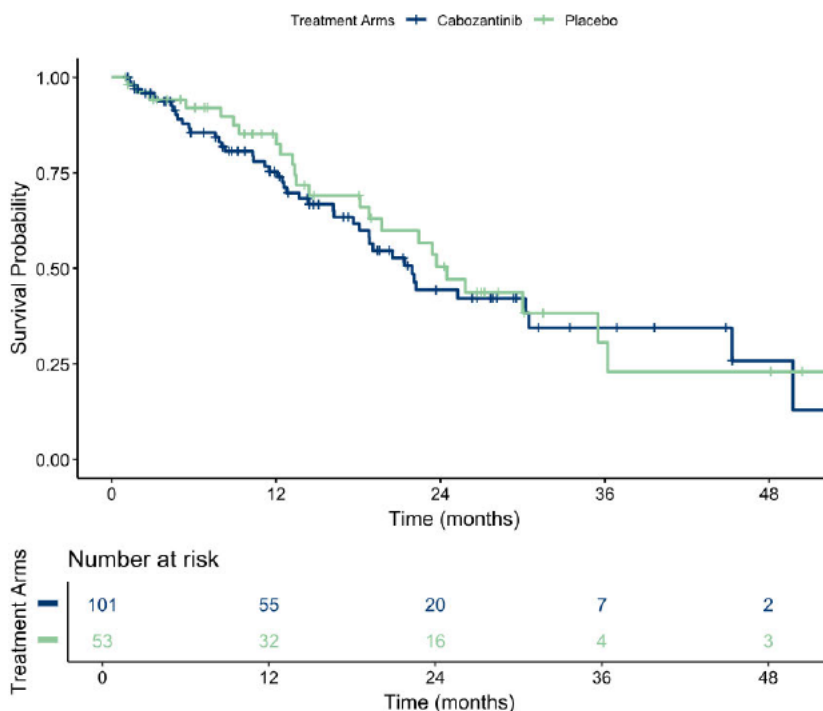


Figur 17. Kaplan-Meier-plott for total overlevelse (OS) fra CABINET-studien, ITT-populasjonen i pNET-kohorten. KI, konfidensintervall; pNET, pankreatisk neuroendokrin tumor; HR, hazard ratio; ITT, intent-to-treat (intensjon-til-behandling); LR, log-rank test. Merk: + indikerer en sensurert observasjon. Stratifiseringsfaktorer for pNET: Samtidig bruk av somatostatinanalog (Ja, Nei) og tidligere bruk av sunitinib (Ja, Nei). Datakutt 23.08.2023.

### Subgruppenanalyser av epNET (minus lungeNET) og lungeNET

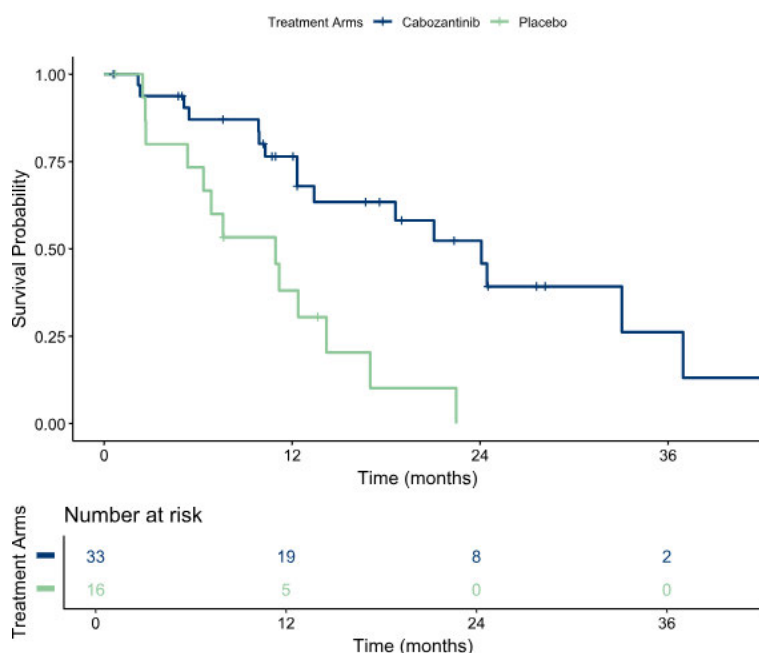
EpNET kohorten inkluderer både pasienter med lungeNET og pasienter med andre ekstrapankreatiske NET. Da prognosen ved lungeNET skiller seg betydelig fra prognosen ved en rekke andre epNET, presenterte IPSEN subgruppeanalyser av epNET kohorten, stratifisert på lungeNET vs epNET uten lungeNET.

For epNET minus lungeNET subpopulasjonen ble det observert en median OS for kabozantinib på 21,95 måneder (95 % KI: 18,10, NE, n=101) sammenlignet med 24,48 måneder i placeboarmen (95 % KI: 18,79, NE, n=53). Dette ga en HR på 1,15 (95 % KI: 0,70, 1,89).



Figur 19. Kaplan-Meier-plott for total overlevelse (OS) fra CABINET-studien, epNET minus lungeNET-populasjonen.

For lungeNET subpopulasjonen ble det observert en median OS for kabozantinib på 24,08 måneder (95% KI: 13,40, NE, n=33) sammenlignet med 10,94 måneder i placeboarmen (95% KI: 6,34, NE, n=16). Dette ga en HR på 0,28 (95% KI: 0,12, 0.62).



Figur 20. Kaplan-Meier-plott for total overlevelse (OS) fra CABINET-studien, lungeNET-populasjonen.

### Etterfølgende behandling og OS analyser justert for behandlingsbytte

Pasienter i CABINET-studien kunne motta ikke-protokollertdefinert kreftbehandling (NPACT), i begge armer. Etter en protokollending, ble det i tillegg åpnet for behandlingsbytte fra placebo til kabozantinib for pasienter som hadde progressiv sykdom bekreftet gjennom en blindet sentral gjennomgang samt laboratorieverdier innenfor grensene definert av inklusjonskriteriene. På tidspunktet for implementeringen av protokollopdateringen (november 2020) var 80 deltakere randomisert på tvers av begge kohorter, hvorav 28 deltakere var randomisert til placebo (17 i epNET kohorten og 11 i pNET kohorten). Flere steg måtte oppfylles før pasientene kunne starte kabozantinib, noe som resulterte i en viss forsinkelse mellom definert progresjon og start av behandling. I en protokollopdatering desember 2022 ble det eksplisitt lagt til at behandlingsbytte måtte skje  $\leq 28$  dager etter lokal bestemmelse av sykdomsprogresjon. I august 2023 ble studien avblindet og stanset for videre innrulling (se Kap. 2.2). Etter dette tidspunktet fikk alle gjenværende placebo-behandlede deltakere mulighet til å motta kabozantinib, uten krav om sentral bekreftelse av sykdomsprogresjon.

Etterfølgende behandlinger ved det primære datakuttet inkluderte systemiske terapier, samt leverrettet lokoregional terapi og ekstern strålebehandling og er presentert i Tabell 14.

Tabell 14. Etterfølgende behandling (NPACT) i epNET og pNET kohortene i CABINET studien (datakutt 23.08.2023).

	epNET		pNET	
	Kabozantinib N=134	Placebo N=69	Kabozantinib N=64	Placebo N=31
Pasienter som mottok etterfølgende behandling	50 (37 %)	40 (58 %)	25 (39 %)	18 (58 %)
Kabozantinib behandlingsbytte	-	20 (29 %)	-	12 (39 %)
Tid til første systemiske antkreftterapi (måneder), median (spredning)	8,9 (1-34)	5,0 (3-23)	8,3 (2-41)	8,1 (2-14)
PRRT	15 (11 %)	3 (4,3 %)	8 (13 %)	2 (6,5 %)
Evrolimus	4 (3,0 %)	3 (4,3 %)	2 (3,1 %)	0
Anti-VEGFR TKI	7 (5,2 %)	4 (5,8 %)	5 (7,8 %)	3 (9,7 %)
Cytotoksisk kjemoterapi	21 (16 %)	8 (12 %)	15 (23 %)	0
Andre kreftterapi	9 (6,7 %)	3 (4,3 %)	4 (6,3 %)	1 (3,2 %)

Med mindre annet er spesifisert angis nummer (prosentandel), uttrykt som en andel av den totale epNET- eller pNET-kohorten.

Ved tidspunktet for det primære datakuttet (23.08.2023) hadde 58 % av pasientene i begge kohortene byttet over fra placebo til åpen kabozantinib-behandling (29 % i epNET- og 39 % i pNET kohorten) eller mottatt annen antikreftterapi (Tabell 14).

Som et resultat av den relativt høye andelen pasienter som byttet behandling til kabozantinib, presenterte IPSEN analyser der OS-data fra studien ble justert for behandlingsbytte. Tre metoder ble vurdert: rank-preserving structural failure time model (RPSFTM), inverse sannsynlighetsvekter for sensurering (IPCW) og to-trinns estimering (TSE). Den senere ble ikke ansett som gjennomførbar, gitt det lave antallet pasienter som var kvalifisert for behandlingsbytte, og det lave antallet OS-hendelser observert blant dem. RPSFTM metoden ble også vurdert som uegnet av IPSEN, da det i to av de tre subpopulasjonene forsterket ubalansen i prognostiske faktorer, og da det ble observert lengre overlevelse i komparatorarmen sammenlignet med intervensjonsarmen. IPCW ble derfor valgt av IPSEN som grunnanalyse i modellen. Dette innebærer kunstig sensurering av pasienter ved tidspunktet for behandlingsbytte til kabozantinib. For å korrigere for den informative sensureringen som dette medfører, vektet bidraget fra gjenværende observasjoner ved hjelp av inverse sannsynligheter for å forbli uten behandlingsbytte, estimert på grunnlag av relevante prognostiske og tidsavhengige kovariater. En oppsummering av HR-ene for kabozantinib versus placebo for OS fra analyser med og uten justering for behandlingsbytte er presentert i Tabell 15 (primære datakutt) og Tabell 16 (oppdaterte datakutt). Tabell 17 summerer overkryssingsjusterte analyser basert på det oppdaterte datakuttet slik presentert i EPAR (10).

Tabell 15. Hazard ratio for kabozantinib versus placebo for OS fra analyser med og uten justering for behandlingsbytte (datakutt 23.08.2023).

Population	Measure	ITT Analysis	RPSFTM (without recensoring)		IPCW <sup>a</sup> (without truncation)
			<i>inflated SE</i>	<i>naïve SE</i>	
pNET	Stratified HR (95% CI)	0.95 (0.45, 2.00)	0.89 (0.19, 4.17)	0.89 (0.43, 1.87)	0.74 (0.36, 1.52)
	Unstratified HR (95% CI)	0.88 (0.42, 1.83)	0.85 (0.33, 2.15)	0.85 (0.41, 1.76)	0.72 (0.32, 1.65)
epNET	Stratified HR (95% CI)	0.86 (0.56, 1.31)	0.84 (0.52, 1.37)	0.84 (0.55, 1.29)	0.65 (0.39, 1.07)
	Unstratified HR (95% CI)	0.86 (0.57, 1.29)	0.85 (0.55, 1.30)	0.85 (0.56, 1.28)	0.66 (0.41, 1.06)
epNET: Lung	Unstratified HR (95% CI)	0.28 (0.12, 0.62)	0.23 (0.10, 0.55)	0.23 (0.10, 0.52)	0.23 (0.10, 0.56)

Fotnoter: HR som presenteres for IPCW er justerte HR fra en Cox marginal strukturell modell som inkluderer alle baseline-kovariater justert for som en del av vektestimeringen som kovariater. Forkortelser: epNET, ekstrapankreatisk neuroendokrin tumor; HR, hazard ratio; IPCW, inverse probability of censoring weights; ITT, intention-to-treat; RPSFTM, rank-preserving structural failure time model; SE, standardfeil. Kilde: IPSEN Data on File.

I EPAR presenteres følgende OS-sensitivetsanalyser justert for behandlingsbytte basert på det oppdaterte datakuttet. Det er uklart hva som forklarer diskrepansen i resultatene presentert i EPAR og

i innsendt dokumentasjon til metodevurderingen. Ifølge IPSEN er en mulig forklaring bruk av forskjellig programvare og bruk av ulike modeller for IPCW analysen.

Tabell 17. OS-sensitivitetsanalyser justert for overkryssing presentert i EPAR (datakutt 04.09.2024) (10)

	epNET (N = 203) HR (95% CI)	pNET (N = 95) HR (95% CI)
RPSFT	1.07 (0.73, 1.57)	1.12 (0.60, 2.11)
IPCW	0.84 (0.53, 1.34)	1.32 (0.59, 2.94)
TSE	0.98 (0.67, 1.44)	0.99 (0.53, 1.87)
Primary OS	1.04 (0.71, 1.52)	1.11 (0.59, 2.09)

Forkortelser: epNET = ekstrapankreatisk neuroendokrin tumor; IPCW = inverse sannsynlighetsvekter for sensurering; pNET = pankreatisk neuroendokrin tumor; OS = totaloverlevelse; RPSFT = rangbevarende strukturell feiltid; TSE = totrinnsestimering.

### Implementering av OS i helseøkonomisk modell

I epNET-kohorten hadde 45 % av pasientene (n=60) i kabozantinib-armen og 54 % av pasientene (n=37) i placebo-armen dødd (datakutt 23.08.2023), mens tilsvarende tall i pNET kohorten var hhv. 33 % (n=21) og 35 % (n=11). Tabell 18 viser hvilke undersøkelser IPSEN har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av OS utover den observerte studieperioden.

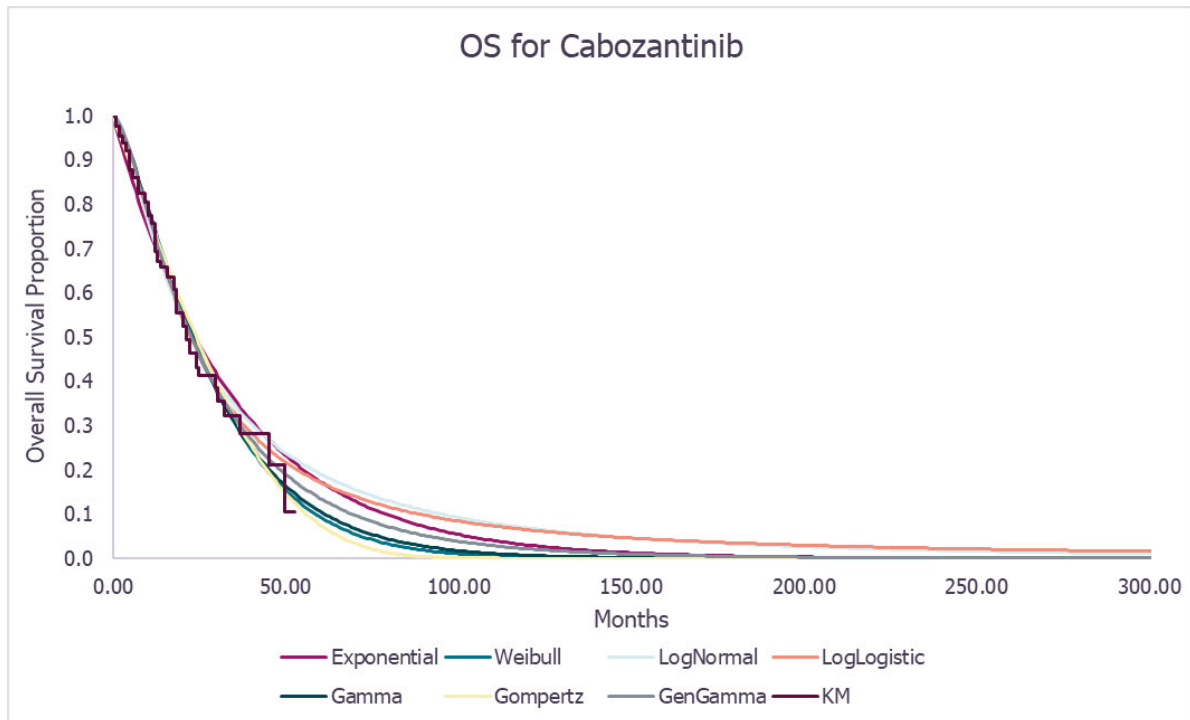
Tabell 18. Framskrivning av OS i IPSEN sin grunnanalyse for epNET og pNET (kilde: innsendt dokumentasjon).

IPSEN sin analyse	
Grunnanalyse	De IPCW-justerte OS-estimatene er benyttet som grunnlag for parametriske modellering og videre framskrivning av overlevelse. Intervensjonsarmen er modellert ved fullparametrisering av KM-data ved bruk av eksponentiell funksjon. Komparatorarmen er modellert relativt til intervensjonsarmen ved bruk av et konstant hazard-forhold estimert fra IPCW-justerte OS-data.
<b>Kurvevalg basert på:</b>	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks 1.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om accelerated failure time (AFT) modell er passende gjennom Quantile-Quantile-plot. Plott er vist i Appendiks 1.
Vurdering av ekstrapolering	AIC, BIC, visuell inspeksjon og klinisk plausibilitet (etter samtale med norske klinikere) ga grunnlag for kurvevalg, se Appendiks 1.

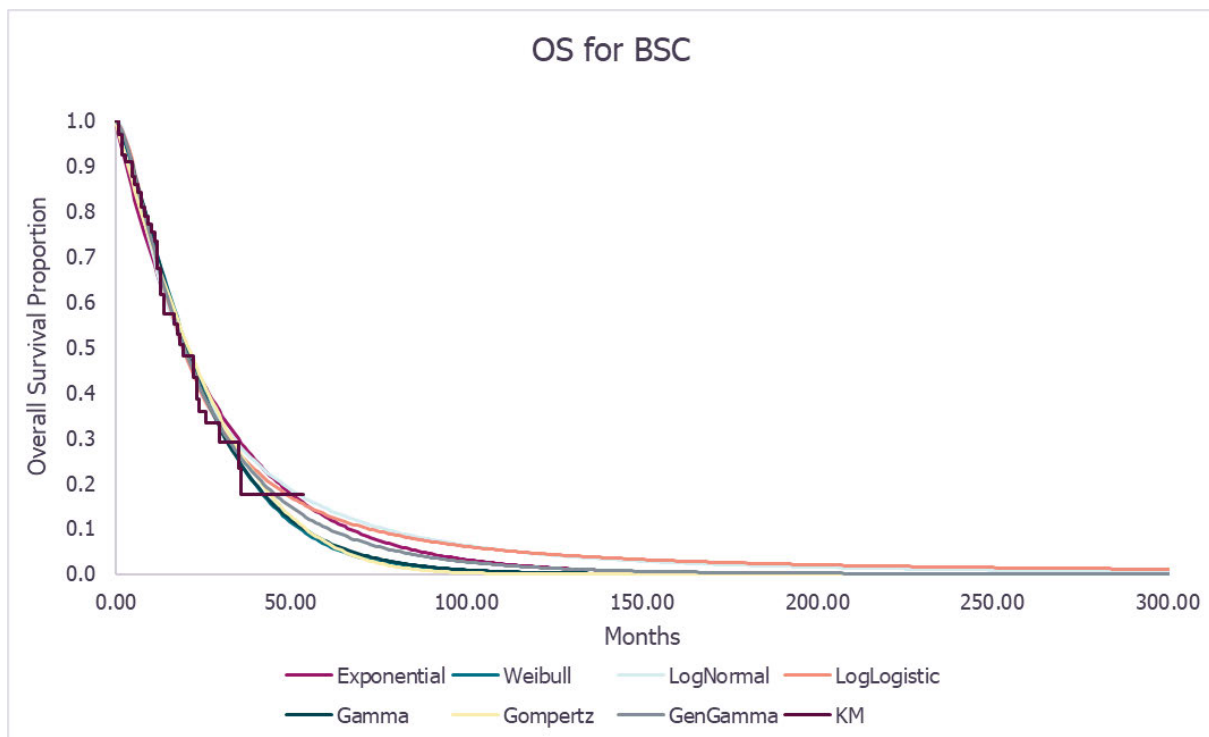
### EpNET

Som støtte for forutsetningen om proporsjonale hasarder mellom intervensjons- og placeboarmen presenterte firmaet Schoenfeld-residualer estimert fra ITT-analysen. IPSEN mener at den glattede kurven er relativt flat gjennom hele tidshorisonten, og at p-verdien på 0,9472 indikerer at det muligens ikke er grunnlag for å forkaste nullhypotesen om PH. Log-kumulativt hasard plott for kabozantinib og placebo, derimot, krysser hverandre ved mange tidspunkt, og er ellers nære.

Framskrivningskurver ble deretter vurdert og selektert kun for kabozantinib, og placeboarmen utledet basert på et konstant hasardforhold mellom armene. Gamma hadde den beste statistiske tilpasningen, men det var marginale forskjeller mellom de ulike funksjonene (<5 poeng for både AIC og BIC). IPSEN mener at glattede hasardplott kun viser en liten økning i hasard over tid. Dette mener de at støtter bruk av eksponentiell ekstrapolering av OS, siden eksponentiell modell antar en konstant hasard, og derfor er godt egnet. Eksponentiell funksjon ble derfor valgt basert på visuell tilpasning og klinisk validering av den resulterende OS-kurven for placeboarmen. Figur 21 og Figur 22 viser framskrivning justert for behandlingsbytte for OS for kabozantinib og placebo



Figur 21. Ekstrapolering av OS justert for behandlingsbytte i intervensjonsarmen med standard parametriske funksjoner (epNET)

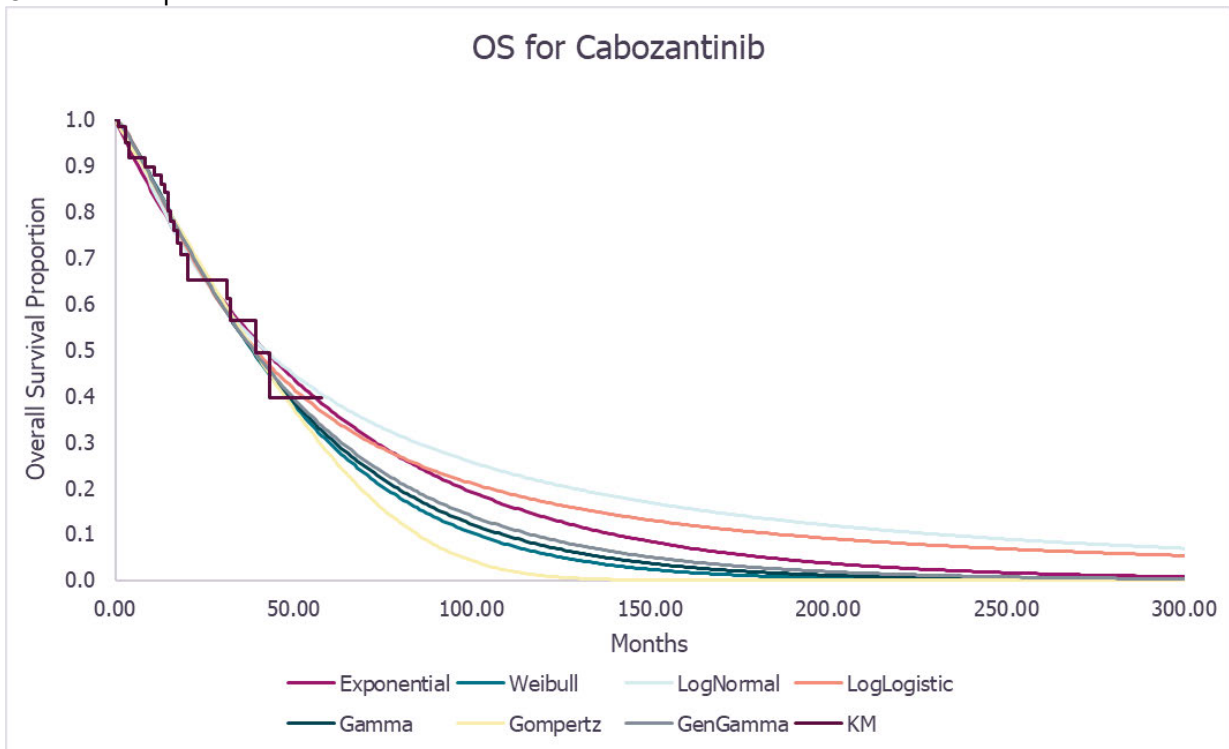


Figur 22. Ekstrapolering av OS justert for behandlingsbytte i komparatorarmen med standard parametriske funksjoner (epNET)

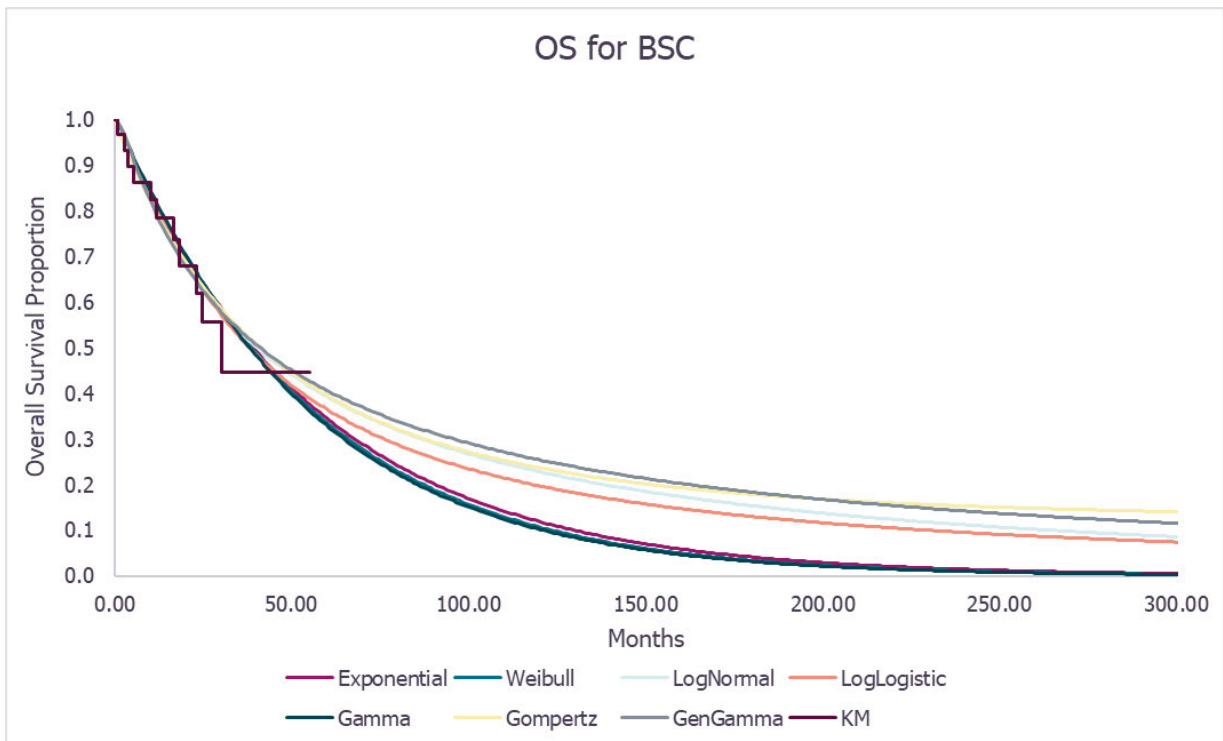
### pNET

I tråd med epNET kohorten, ble Schoenfeld-residualer presentert som støtte for antagelsen om proporsjonale hasarder, og eksponentiell framskrivningskurve valgt for kabozantinib basert på

statistisk tilpasning (lavest AIC og BIC verdi), visuell tilpasning og klinisk validering av resulterende OS-kurve for placeboarmen.



Figur 23. Ekstrapolering av OS justert for behandlingsbytte i intervensjonsarmen med standard parametriske funksjoner (pNET)



Figur 24. Ekstrapolering av OS justert for behandlingsbytte i komparatorarmen med standard parametriske funksjoner (pNET)

## DMPs vurdering

### Vurdering av OS resultatene, inkludert justering for behandlingsbytte

OS-analysene viser ingen tydelig effektfordel for kabozantinib sammenlignet med placebo, hverken ved det primære eller oppdaterte datakuttet, der en numerisk fordel for placebo observeres ( [REDACTED] ).

IPSEN argumenterer for at den manglende OS-gevinsten kan forklares med behandlingsbytte fra placebo til kabozantinib. I sin grunnanalyse har de derfor benyttet OS-kurver justert for behandlingsbytte basert på det primære datakuttet. DMP mener imidlertid de overkryssingsjusterte OS-estimatene er beheftet med betydelig usikkerhet, og ikke kan anses tilstrekkelig robuste til å danne grunnlag for videre helseøkonomisk modellering:

- I CABINET studien var behandlingsbytte fra placebo til kabozantinib ikke planlagt fra studiestart, men introdusert via en protokollendring underveis (kun ved sentralt verifisert progresjon), og senere ytterligere utvidet etter avblinding av studien (ikke lenger krav om sentralt verifisert progresjon). Dette medfører en tids- og delvis prognoseavhengig switching-mekanisme, der muligheten for behandlingsbytte varierer mellom pasienter avhengig av inklusjonstidspunkt og sykdomsforløp. Samlet innebærer dette at sentrale forutsetninger for vanlige justeringsmetoder (som RPSFTM, IPCW og to-stegsmetoder) svekkes, herunder antakelser om stabil behandlingseffekt over tid og korrekt modellering av sannsynlighet for behandlingsbytte. Konsekvensen kan være systematiske skjevheter i de justerte effektestimaterne, der det foreligger særlig risiko for overkorreksjon og inflasjon av justerte effektestimater.
- I de overkryssingsjusterte analysene varierer estimert HR avhengig av hvilken metode som benyttes (IPCW, to-stegs metode og RPSFTM) og hvilket datakutt analysene baseres på. Ved primært datakutt viser analysene gjennomgående et punkttestimat i favør av intervensjonen, mens ved oppdatert ad hoc-datakutt er HR for de fleste analysene  $\geq 1$ , hvilket indikerer en effekt i disfavør av intervensjonen. Denne retningsendringen svekker robustheten og tolkbarheten av resultatene.
- IPCW analysen i epNET kohorten er den eneste analysen der punkttestimatet for HR ligger  $< 1$  på tvers av alle analysene. Denne justeringsmetoden ble valgt i IPSENS grunnanalyse. DMP mener imidlertid IPCW-analysen ikke er den mest hensiktsmessige justeringsmetoden, da CABINET studien er relativt liten, med høy andel behandlingsbytte og et lavt antall hendelser totalt. Under slike forhold vil IPCW være særlig sårbar for modellspesifikasjon, ekstreme vektorer og brudd på antakelsen om korrekt modellering av sannsynligheten for sensurering. Videre foreligger en diskrepans mellom de innsendte resultatene og resultatene rapportert i EPAR, noe IPSEN framholder kan være sekundært til bruk av ulike spesifikasjoner av IPCW-modellen i de to analysene. Denne diskrepansen bidrar ytterligere til usikkerhet rundt validiteten og reproduserbarheten av estimatene.

På bakgrunn av ovenstående vurderes således de overkryssingsjusterte effektestimaterne å ha begrenset pålitelighet.

I tillegg er det flere utfordringer knyttet til den eksterne validiteten av de justerte OS analysene:

- Ved det oppdaterte datakuttet hadde en betydelig andel pasienter i begge kohorter og begge armer mottatt systemisk etterfølgende kreftbehandling inkl. bytte til kabozantinib (i placeboarmen). Dette underbygger antakelsen om at komparatorarmen i studien var underbehandlet. OS-analysene kan dermed reflektere "loss of chance" for pasientene i komparatorarmen, hvor en andel kan ha blitt fratatt en linje med aktiv behandling. Dette kan ikke kompenseres for i sensitivitetsanalyser, noe som svekker generaliserbarheten av studiens funn til klinisk praksis i Norge.
- Den store andelen som mottok etterfølgende behandling i begge armer indikerer at en del av pasientene som byttet til kabozantinib trolig ville ha fått annen aktiv behandling i fravær av kabozantinib. Det finnes per i dag ingen dokumentasjon som viser at kabozantinib gir en

effektfordel sammenlignet med andre relevante behandlinger. Tvert imot viste eksplorative indirekte sammenligninger gjennomført av NICE en numerisk forskjell i OS i disfavør av kabozantinib sammenlignet med sunitinib og everolimus (12). Disse analysene er beheftet med stor usikkerhet og må tolkes med forsiktighet. Samlet sett er det imidlertid en indikasjon på at analysene som justerer for behandlingsbytte kan overestimere OS-gevinsten sammenlignet med det som kan forventes ved faktisk klinisk praksis.

### Vurdering av framskrivning av OS

IPSEN leverte alle diagnostiske tester for PH/AFT i henhold til retningslinjene. Diagnostikken for proporsjonal hasard viser at PH-antagelsen ikke kan forkastes basert på Schoenfeld-residualplott, og IPSEN valgte med bakgrunn i dette å benytte en fast HR for modellering av komparatorarmen.

Blant de framskrivningsfunksjonene som er kompatible med en PH-antagelse, hadde Weibull den beste statistiske tilpasningen i epNET kohorten mens eksponentiell funksjon var den med best tilpasning i pNET kohorten. Forskjellene mellom de ulike funksjonene var liten (<5 poeng for AIC og BIC) og IPSEN valgte eksponentiell funksjon for framskrivning av kabozantinib i begge kohorter.

Denne funksjonen ga de mest optimistiske langtidsestimatene blant PH-funksjonene, med 5- og 10 års overlevelse for intervensjonsarmen på hhv 17 % og 3 % i epNET kohorten og 37 % og 14 % i pNET kohorten. Det finnes ingen eksterne data for validering av framskrivning av intervensjonsarmen. Det noteres imidlertid at for pNET kohorten stemmer estimatene for 5- og 10-års overlevelse for kabozantinibarmen relativt godt med hva som oppnås ved metastatisk pNET med dagens behandling (se under). DMP vurderer at for pNET kohorten passer eksponentiell funksjon dataene relativt godt også visuelt. For epNET kohorten vurderes imidlertid Weibull funksjonen bedre passer de empiriske dataene for kabozantinib også visuelt.

Den begrensede utvalgsstørrelsen i studien i kombinasjon med heterogeniteten i studiepopulasjonen mht. prognostiske faktorer vanskeliggjør eksternt validering av resultatene for komparatorarmen, og de medisinske fagekspertene ga noe ulike estimater for forventet langtidsoverlevelse. En fagekspert estimerte overlevelse i den totale pNET og epNET populasjonen til å være ca. 20 % ved 5 år og <5 % ved 10 år. Den andre fageksperten ga estimater for de ulike subpopulasjonene, basert på data fra kreftregisteret. Her observeres stor variasjon i total overlevelse avhengig av primær lokalisasjon, med hhv. 5 og 10 års overlevelse på ca. 8 % og 4 % ved lunge NET med fjernmetastaser, 63 % og 39 % for tynntarms NET med fjernmetastaser, og som beskrevet over 31 % og 18 % ved metastasert pNET med (11).

Tabell 19. Framskrivning av OS i intervensjonsarmen med ulike funksjoner, pNET

År	Eksponteniell AIC/BIC	Weibull	LogNormal	LogLogistisk	Gamma	Gompertz	GenGamma
	216,36/218,51	217,1/221,42	217,71/222,02	217,2/221,52	217,06/221,38	217,6/221,91	219,05/225,53
1	0,82	0,85	0,83	0,84	0,85	0,84	0,85
2	0,67	0,68	0,66	0,67	0,68	0,69	0,67
3	0,55	0,53	0,55	0,53	0,53	0,54	0,53
5	0,37	0,30	0,40	0,36	0,31	0,28	0,32
10	0,14	0,06	0,21	0,17	0,08	0,01	0,09

Tabell 20. Framskrivning av OS i intervensjonsarmen med ulike funksjoner, epNET

År	Ekspontentiell 545,83/548,73	Weibull 542,23/548,02	LogNormal 542,63/548,43	LogLogistisk 542,13/547,92	Gamma 541,69/547,48	Gompertz 545,06/550,85	GenGamma 543,3/551,99
1	0,70	0,74	0,71	0,73	0,74	0,74	0,73
2	0,50	0,49	0,48	0,47	0,48	0,50	0,48
3	0,35	0,29	0,34	0,32	0,30	0,31	0,31
5	0,17	0,09	0,19	0,17	0,11	0,08	0,14
10	0,03	0,00	0,07	0,06	0,01	0,00	0,02

Sammenlignet med andre framskrivingsalternativer er eksponentiell ganske optimistisk. Eksempelvis øker IKER med cirka 150 000 om gamma framskrivning benyttes i pNET kohorten, og med cirka 220 000 om Weibull benyttes i epNET kohorten. Dersom antagelsen om konstant HR utledet fra IPCW-analysen aksepteres, har valg av framskrivningsmodell stor betydning. Valg av framskrivningskurve får imidlertid mindre betydning når HR for OS settes lik 1. Da blir det ingen forskjell i overlevelse i de to armene, samtidig er det ikke nevneverdige forskjeller i kostnader utover legemiddelkostnader. Derfor endrer DMP ikke framskrivningskurve fra IPSENSs grunnanalyse, selv om DMP ikke nødvendigvis er enige i at denne er best egnet.

Selv om valg av funksjon ikke har stor betydning for IKER, kan det ha betydning for beregning av alvorlighet. Weibull, som estimerer lavere langtidsoverlevelse, presenteres derfor i egen scenarioanalyse.

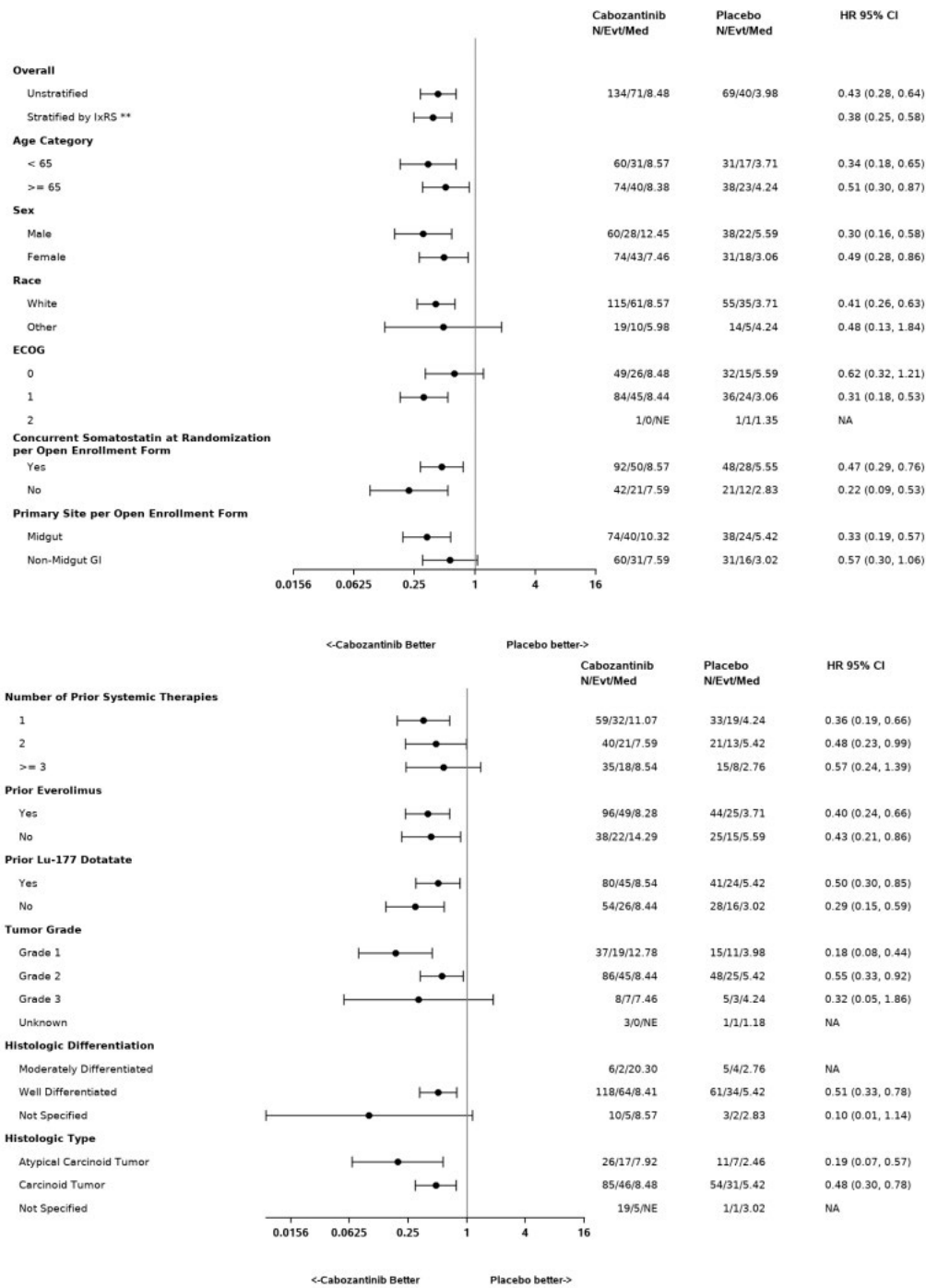
#### **DMPs konklusjon om framskrivning av total overlevelse**

DMP godtar ikke IPSENS modellering av OS. Basert på det totale evidensgrunnlaget vurderer DMP at det er betydelig usikkerhet knyttet til hvorvidt kabozantinib er forbundet med en reell overlevelsesgevinst. DMP mener derfor det er mest plausibelt å anta lik overlevelse for begge armer i den helseøkonomiske modellen. HR for OS settes lik 1 og framskrives med eksponentiell funksjon i begge kohorter.

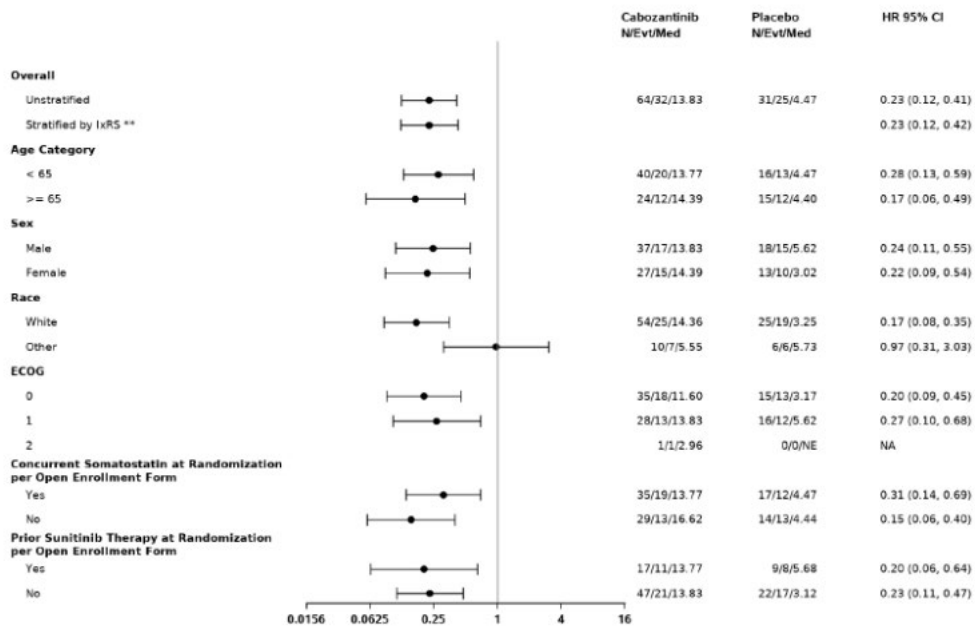
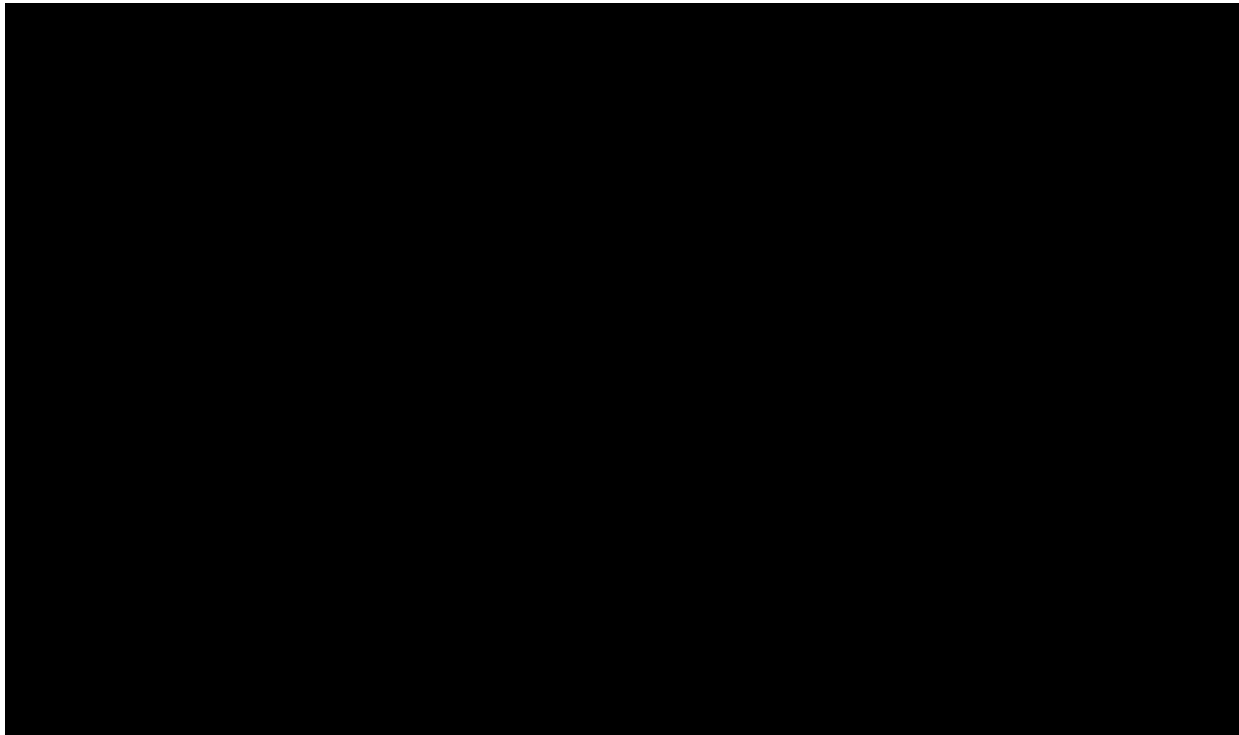
### **3.6.1.3 Subgrupper**

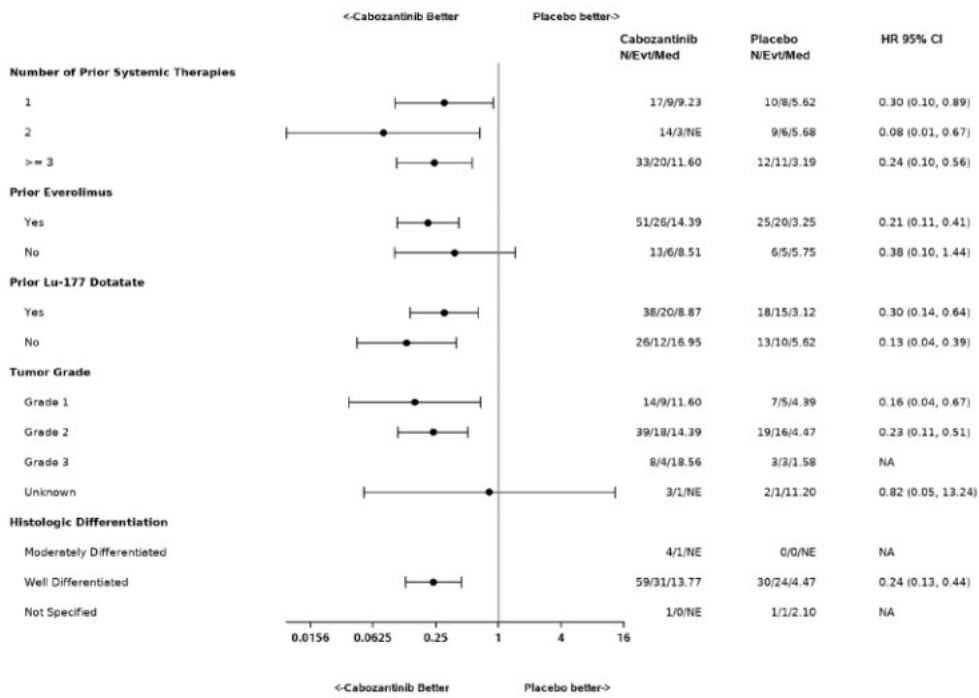
#### **Klinisk dokumentasjon**

Subgruppeanalyser for PFS og OS (basert på oppdatert datakutt) er presentert i figurene nedenfor. Resultatene er gjennomgående konsistente med effektestimaterne observert i ITT-populasjonen på tvers av relevante subgrupper.

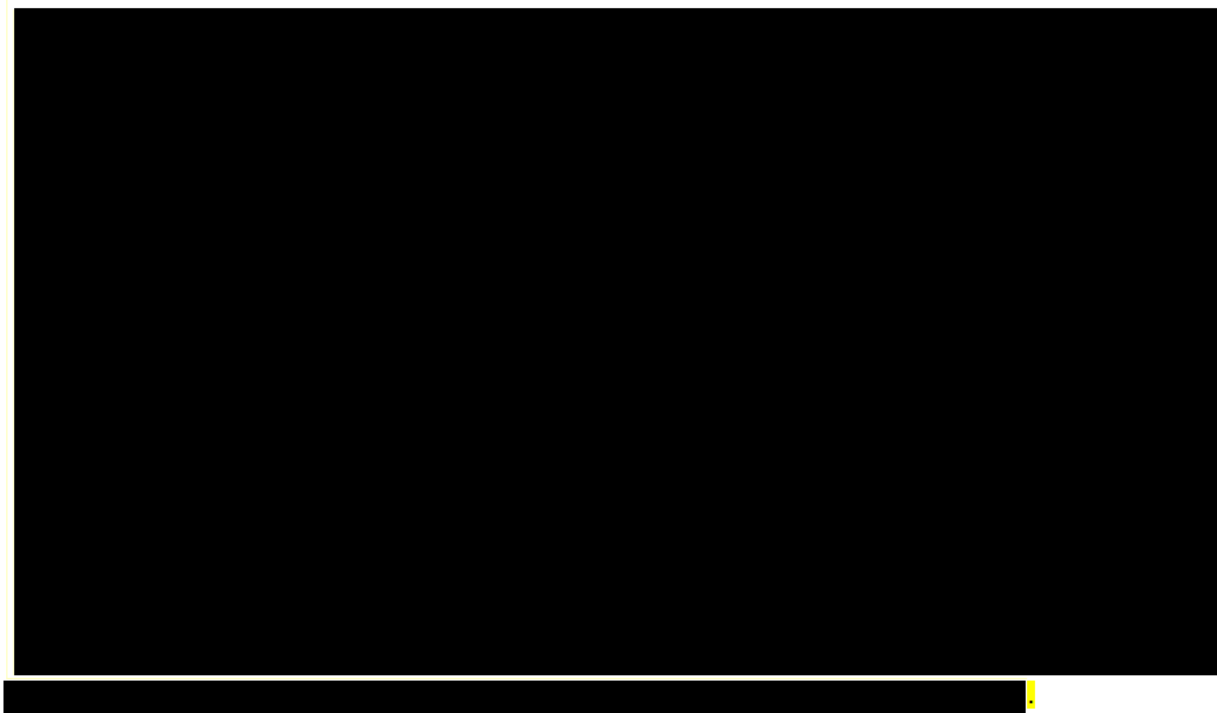


Figur 25. Forest plot av subgruppeanalyser for PFS (BIRC) for epNET kohorten. Datakutt 23.08.2023.





Figur 27. Forest plot av subgruppeanalyser for PFS (BIRC) for pNET kohorten. Datakutt. 23.08.2023



### DMPs vurdering

Subgruppeanalyser av PFS viser relativt konsistente resultater i forhåndsdefinerte undergrupper av pasienter i CABINET studien.

Som beskrevet i Kap. 3.5.3, inkluderte CABINET-studien en heterogen pasientpopulasjon hvor en andel pasienter sannsynligvis ikke hadde uttømt alle relevante behandlingsalternativer ved inklusjon. Dette begrenser tolkningen av placebo som en representativ komparator for klinisk praksis, hvor pasienter i tilsvarende situasjon ville kunne mottatt videre aktiv behandling snarere enn beste

støttebehandling alene. På bakgrunn av denne usikkerheten ble det ansett som relevant å også gjennomføre en analyse av pasienter i senere behandlingslinjer (fra tredje linje og utover, ekskludert SSA), der placebo kan anses som relevant komparator. IPSEN avstod fra å levere en slik analyse, og effektstørrelse i ulike behandlingslinjer rapporteres kun deskriptivt.

I epNET kohorten ses en numerisk reduksjon i PFS med økende antall tidligere behandlingslinjer (punktestimater for PFS HR går fra 0,36 ved én tidligere behandlingslinje til 0,57 ved  $\geq 3$  tidligere behandlinger). For pNET-kohorten ses ingen tilsvarende trend, men det lave antallet pasienter i denne gruppen gjør at analysen er mer sensitiv for tilfeldige variasjoner. OS resultatene er vanskeligere å tolke pga. få pasienter, færre hendelser og konfunderende effekt av etterfølgende behandling. En reduksjon i relativ effektstørrelse for PFS med økende antall tidligere behandlinger er klinisk og biologisk plausibelt, ettersom svulster ofte utvikler økt aggressivitet og behandlingsresistens etter hver påfølgende behandling. Samtidig forverres gjerne pasientenes kliniske tilstand, noe som kan reduserer tumorens følsomhet for nye terapier og pasientens evne til å oppnå behandlingseffekt. Dette kan tilsi at PFS estimatene fra ITT populasjonene i studien er overestimert i forhold til en «sann» siste-linje populasjon, der samtlige behandlingsalternativer er uttømt.

Effekten på OS er vanskelig å anslå, da den kvantitative sammenhengen mellom PFS og OS i aktuell populasjon ikke er etablert. I en siste-linje populasjon, med få eller ingen effektive etterfølgende behandlingsalternativer, er det imidlertid klinisk plausibelt at en PFS gevinst vil reflekteres i en OS gevinst. I slike settinger representerer sykdomsprogresjon et irreversibelt vendepunkt i sykdomsforløpet og påvirkningen av etterfølgende terapier på OS-estimatet er begrenset eller fraværende. Videre er total OS gjerne kort, og sammenhengen mellom tidspunkt for progresjon og overlevelse blir tettere i tid. Det antas således at en PFS gevinst kan oversettes i en OS gevinst i en siste-linje populasjon, men størrelsen på en evt. PFS / OS-gevinst kan ikke kvantifiseres.

### 3.6.2 Uønskede medisinske hendelser

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

Median eksponeringsvarighet ved datakutt var lengre i kabozantinib-armen sammenlignet med placebo-armen for både epNET-kohorten (5,37 måneder vs. 2,79 måneder) og pNET-kohorten (8,28 måneder vs. 2,86 måneder).

I både epNET- og pNET kohortene hadde alle deltakerne i begge behandlingsgrupper en bivirkning. Sammenlignet med placebo-gruppen hadde kabozantinib-gruppen i begge kohortene en høyere andel deltakere med bivirkninger som ble ansett som relatert til studiebehandlingen, alvorlige, grad 3/4, eller som førte til dosejustering eller reduksjon. Grad 5-hendelser var likt fordelt mellom behandlingsgruppene i epNET kohorten. I pNET-kohorten ble ingen grad 5-hendelser rapportert. De vanligste alvorlige bivirkningene i NET-populasjonen (forekomst  $\geq 1$  %) var hypertensjon, utmattelse, lungeemboli, oppkast, diaré, kvalme og embolisme. De hyppigste bivirkningene av enhver grad (forekom hos minst 25 % av pasientene) var diaré, utmattelse, kvalme, nedsatt appetitt, palmar-plantar erytrodysestesisyndrom (PPES) og hypertensjon.

En oversikt over sikkerhetshendelser i både pNET- og epNET-kohorten i CABINET-studien er presentert i Tabell 21, inkludert andelen bivirkninger (AEs) som førte til behandlingsavbrudd, avbrudd og doseringsmodifikasjoner. Grad  $\geq 3$  bivirkninger som forekom hos  $>4\%$  av pasientene er presentert i Tabell 22 (epNET) og Tabell 24 (pNET).

Samlet sett ble det ikke identifisert noen nye sikkerhetsfunns for kabozantinib i denne studien sammenlignet med studier av kabozantinib i andre indikasjoner.

Tabell 21. Oversikt over sikkerhetshendelser i epNET og pNET kohorten i CABINET studien (datakutt 23.08.2023).

	epNET		pNET	
	Cabozantinib (N=132) (13)	Placebo (N=67) (13)	Cabozantinib (N=63) (13)	Placebo (N=31) (13)
AE	132 (100%)	67 (100%)	63 (100%)	31 (100%)
Related AE	130 (98%)	56 (84%)	62 (98%)	26 (84%)
SAE	58 (44%)	27 (40%)	29 (46%)	7 (23%)
Related SAE	38 (29%)	14 (21%)	23 (37%)	2 (6.5%)
Worst Grade 3 or 4 AE	89 (67%)	26 (39%)	46 (73%)	14 (45%)
Worst Grade 3 or 4 Related AE	78 (59%)	18 (27%)	41 (65%)	7 (23%)
Worst Grade 4 AE	9 (6.8%)	1 (1.5%)	7 (11%)	0
Worst Grade 4 Related AE	8 (6.1%)	1 (1.5%)	6 (9.5%)	0
Worst Grade 5 AE	9 (6.8%)	5 (7.5%)	0 <sup>a</sup>	0
Worst Grade 5 Related AE	4 (3.0%)	1 (1.5%)	0	0
AE leading to dose reduction	50 (38%)	5 (7.5%)	31 (49%)	5 (16%)
AE leading to dose hold	106 (80%)	25 (37%)	52 (83%)	13 (42%)
AE leading to dose modification (reduction or hold)	113 (86%)	28 (42%)	56 (89%)	16 (52%)
AE leading to treatment discontinuation	36 (27%)	13 (19%)	12 (19%)	3 (9.7%)
Related AE leading to treatment discontinuation	34 (26%)	9 (13%)	9 (14%)	1 (3.2%)

Tabell 22. Grad 3 eller 4 bivirkninger med forekomst hos > 4 % av deltakerne i en av behandlingsarmene epNET kohorten.

<b>Preferred Term</b>	<b>Cabozantinib Only (N=132) n (%)</b>	<b>Placebo (N=67) n (%)</b>
Subjects with at least 1 Grade 3 or 4 event, n (%)	89 (67)	26 (39)
<b>Hypertension</b>	34 (26)	4 (6.0)
<b>Fatigue</b>	19 (14)	6 (9.0)
<b>Diarrhoea</b>	14 (11)	3 (4.5)
Lymphocyte count decreased	12 (9.1)	1 (1.5)
Abdominal pain	11 (8.3)	4 (6.0)
Blood alkaline phosphatase increased	6 (4.5)	4 (6.0)
Dyspnoea	6 (4.5)	3 (4.5)
Weight decreased	6 (4.5)	0
Syncope	5 (3.8)	5 (7.5)
Blood bilirubin increased	3 (2.3)	4 (6.0)

Tabell 23. Grad 3 eller 4 bivirkninger med forekomst hos > 4 % av deltakerne i en av behandlingsarmene pNET kohorten.

<b>Preferred Term</b>	<b>Cabozantinib Only (N=63) n (%)</b>	<b>Placebo (N=31) n (%)</b>
Subjects with at least 1 Grade 3 or 4 event, n (%)	46 (73)	14 (45)
<b>Hypertension</b>	14 (22)	4 (13)
<b>Fatigue</b>	9 (14)	2 (6.5)
<b>PPE syndrome</b>	6 (9.5)	0
Lymphocyte count decreased	5 (7.9)	0
Nausea	5 (7.9)	1 (3.2)
<b>Diarrhoea</b>	4 (6.3)	0
Embolism	4 (6.3)	0
<b>Stomatitis<sup>a</sup></b>	4 (6.3)	0
Vomiting	4 (6.3)	0
Blood bilirubin increased	3 (4.8)	1 (3.2)
Blood pressure increased	3 (4.8)	0
Hypoxia	3 (4.8)	0
Pain	3 (4.8)	0
Pulmonary embolism	3 (4.8)	0
Sepsis	3 (4.8)	0
Abdominal pain	2 (3.2)	2 (6.5)
Small intestinal obstruction	1 (1.6)	2 (6.5)
Cholangitis	0	2 (6.5)

### **Innsendt helseøkonomisk modell**

Den innsendte helseøkonomiske modellen inkluderer uønskede hendelser fra CABINET. IPSEN har inkludert alle behandlingsrelaterte bivirkninger som inntreffer hos minst 5 % av pasientene i én eller begge behandlingsarmer og som har en alvorlighetsgrad på 3 eller høyere (se Tabell 22 og Tabell 23). IPSEN har ikke inkludert nyttetap som følge av uønskede hendelser i sin grunnanalyse, men det er mulighet for å inkludere det i den helseøkonomiske modellen. Dette er drøftet i Kap. 3.6.3. IPSEN har inkludert kostnader som følge av uønskede hendelser i den helseøkonomiske modellen. Kostnader er presentert i Kap. 3.7.5.

### **DMPs vurdering**

EMA har vurdert at sikkerhetsprofilen til kabozantinib er akseptabel sett opp mot forventet nytte gjennom prosedyren for innvilgelse av markedsføringstillatelse. Forskjeller mellom intervensjon og komparator i forekomst av bivirkninger med særlig betydning for livskvalitet og/eller ressursbruk, og hvordan dette ivaretas i den helseøkonomiske modellen, er det som er mest relevant for metodevurderingen.

Sikkerhetsdata fra CABINET indikerer at kabozantinib er forbundet med en betydelig økning i toksisitet sammenlignet med placebo. Kostnader forbundet med Grad 3 bivirkninger er tatt med i den helseøkonomiske modellen, og disse synes totalt sett å ha beskjeden betydning på modellens resultat. Dette beskrives nærmere under 3.7.5.

### **DMPs konklusjon om uønskede medisinske hendelser**

DMP legger til grunn de samme bivirkningene som i IPSEN sin grunnanalyse, men inkluderer i tillegg nyttetap som følge av uønskede hendelser i sin hovedanalyse (se Kap. 3.6.3).

## **3.6.3 Livskvalitet**

### **Innsendt klinisk dokumentasjon**

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

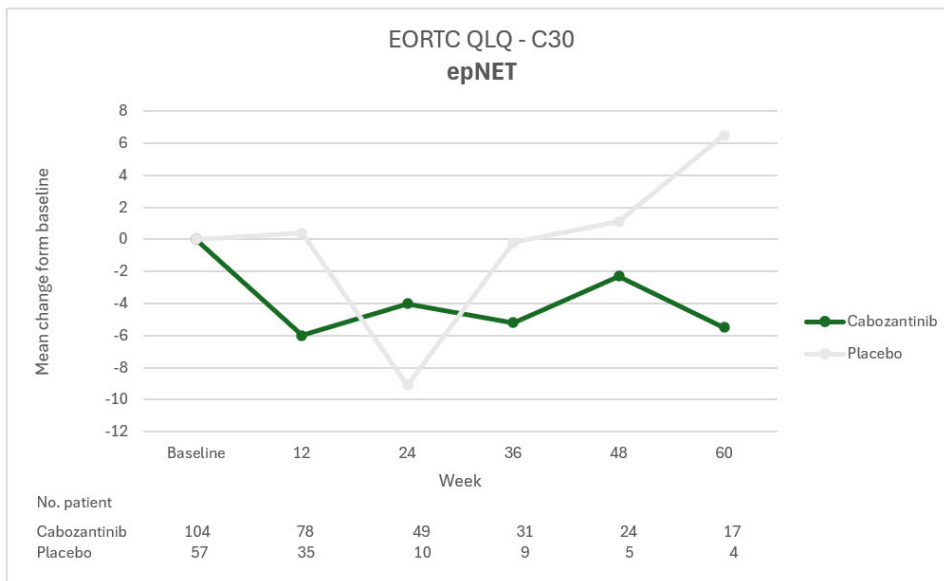
Livskvalitetsdata fra CABINET-studien ble målt i en substudie (A021602-HO1) og inkluderte tre instrumenter for vurdering av helserelatert livskvalitet (HRQoL). Instrumentene som ble benyttet var EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-GINET21 og Patients' Global Impression of Change (PGIC). De to første er sykdomsspesifikke instrumenter som er utviklet for å måle livskvalitet hos pasienter med kreft og spesifikt pasienter med nevroendokrine svulster (NET), mens PGIC er et generisk instrument som vurderer pasientens egen oppfatning av endringer i helsetilstand.

Selv om disse instrumentene gir innsikt i pasientenes livskvalitet, er ingen av dem direkte egnet for metodevurderinger som krever preferansebaserte nyttevekter. For å møte dette kravet har IPSEN brukt en algoritme utviklet av Longworth et al. (14) for å konvertere data fra EORTC QLQ-C30 til EQ-5D-3L. Denne algoritmen benytter UK tariffen for å estimere nyttevekter, noe som gjør dataene anvendbare i helseøkonomiske analyser. Det følgende er derfor knyttet til EORTC QLQ-C30, mens de andre instrumentene ikke presenteres videre.

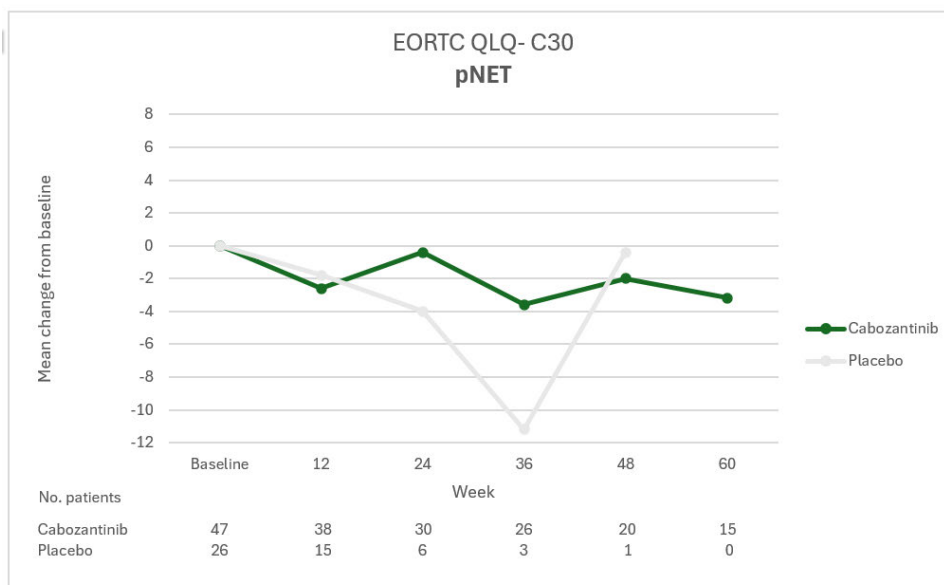
Data var planlagt samlet inn ved baseline og hver 12. uke frem til sykdomsprogresjon eller oppstart av ny kreftbehandling. I tillegg ble pasienter som byttet fra placebo til kabozantinib ekskludert fra analysen. Dette resulterte i en høyere andel data fra pasienter i progresjonsfri tilstand (PF) sammenlignet med pasienter med sykdomsprogresjon (PD). Deltakelse i substudien var frivillig, og totalt 254 av 298 pasienter i ITT populasjonen (pNET=83, epNET=171) hadde minst en EORTC QLQ-C30-respons og ble inkludert i HRQoL-analysen.

IPSEN rapporterer at livskvaliteten i pNET-kohorten forble relativt stabil i kabozantinib-gruppen gjennom hele studieperioden, mens placebo-gruppen viste en mer ustabil trend. I epNET-kohorten var gjennomsnittet av livskvalitet sammenlignbart ved baseline, men placebo-gruppen rapporterte høyere verdier ved senere tidspunkter. Det ble observert en gradvis reduksjon i fullføringsraten for spørreskjemaene i begge kohorter, spesielt i placebo-gruppen, der færre enn ti pasienter fullførte spørreskjemaene etter uke 24. Pasienter som byttet fra placebo til kabozantinib ble ekskludert fra HRQoL-analysen.

IPSEN har definert HRQoL som et tilleggsendepunkt, da det ble inkludert som del av en substudie og ikke var definert som et primært utfallsmål. Endringer i livskvalitet over tid blant pasienter som mottok kabozantinib og placebo i de to kohortene er presentert i Figur 29 og Figur 30, mens etterlevelse av spørreskjema i kohortene er lagt ved i Appendiks 2.



Figur 29. Gjennomsnittlig endring over tid fra baseline EORTC QLQ-C30 epNET



Figur 30. Gjennomsnittlig endring over tid fra baseline EORTC QLQ-C30 pNET

### Innsendt helseøkonomisk modell

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

I grunnanalysen benyttet IPSEN nyttevekter avledet fra EORTC QLQ-C30-data som ble konvertert til EQ-5D-3L ved bruk av Longworth et al. sin «response mapping-algoritme». Dette ble gjort fordi EQ-5D-data ikke ble samlet inn direkte i CABINET-studien. nyttevekter for PF og PD ble beregnet ved bruk av regresjonsmodeller som justerte for baseline nytte og inkluderte en «random intercept» for å ta hensyn til korrelasjon mellom gjentatte målinger hos individer. Modeller med «random intercept» og «random slope» for målinger over tid ble ikke inkludert, på grunn av konvergeringsproblemer.

Full modelligning for primæranalysen:

Nyttevekt  $\sim$  helsestadium + baseline nyttevekt + 1|pasient ID

IPSEN argumenterer for at algoritmen som er benyttet, er den mest passende metoden fordi den tidligere har blitt brukt i NET-pasientpopulasjoner (NICE vurdering av Lutathera, TA539). Videre påpeker de at det ikke finnes eksisterende konverteringsalgoritmer spesifikt utviklet for NET pasienter. IPSEN erkjenner at bruken av slik konverteringsalgoritme innebærer usikkerhet, men mener at dette er nødvendig gitt fraværet av direkte EQ-5D-data i CABINET-studien. IPSEN har aldersjustert nyttevektene basert på nye norske normdata for EQ-5D-5L.

Den helseøkonomiske modellen har to stadier hvor nyttevekter er benyttet, og gir flere muligheter for å modellere helserelatert livskvalitet:

1. Livskvalitetsvekter avledet fra EORTC QLQ-C30 kartlagt til EQ-5D-3L for PF, PD antas å ha samme nyttevekt som PF.
2. Livskvalitetsvekter avledet fra EORTC QLQ-C30 kartlagt til EQ-5D-3L for PF, mens PD er beregnet som et relativt dekrement basert på Swinburn et al.

IPSEN skiller mellom kohortene epNET, pNET og lunge NET, da de mener at disse pasientene har ulik livskvalitet. Dette resulterer i to ulike hovedanalyser, med mulighet for subgruppeanalyse av lunge NET-pasienter. Selv om de målte nyttevektene er ulike mellom kohortene, er den metodiske tilnærmingen lik, og kohortene omtales derfor samlet.

I grunnanalysen har IPSEN valgt å bruke alternativ 2, som innebærer at nyttevektene for PF og PD er fra ulike kilder. Dette valget er begrunnet med at verdiene generert for helsestadiet PD i CABINET-studien ikke anses som klinisk plausible. IPSEN viser til at det i henhold til studieprotokollen for CABINET ikke var planlagt å samle inn data for PD, noe som har resultert i at PD-dataene er både begrensede og sannsynligvis skjeve. Dermed vurderes de som uegnede for bruk i den helseøkonomiske modellen. nyttevekter fra CABINET-studien (konvertert til EQ-5D-3L) er presentert i Tabell 24, i den helseøkonomiske modellen kan en velge å bruke data fra PF i begge helsestadier.

Tabell 24. nyttevekter fra CABINET-studien (alternativ 1)

Helsestadium	pNET	epNET	Lunge NET	Kilde
PF (SE)	0,819 (0,01)	0,731 (0,02)	0,552 (0,07)	IPSEN Data on File, kalkulert fra CABINET IPD data
PD (SE)	0,837 (0,02)	0,699 (0,03)	0,465 (0,16)	IPSEN Data on File, kalkulert fra CABINET IPD data

Den valgte tilnærmingen i grunnanalysen er basert på en vignettstudie av Swinburn et al (15). De gjennomførte en time trade-off-studie med 100 deltakere, som verdsatte ulike helsestadier innenfor NET. Studien brukte 22 artikler fra et litteratursøk spesifikt for NET pasienter. Denne metoden innebærer at deltakerne veier to alternative helsestadier mot hverandre. Resultatene viste

gjennomsnittlige nyttevekter på 0,771 for stabil sykdom og 0,612 for progrediert sykdom, uavhengig av NET-type.

Den relative forskjellen, eller forholdstallet, mellom helsestadiene (0,612/0,771) ble brukt av IPSEN for å beregne nyttevektene for PD i de ulike kohortene. Resultatet, som er brukt i grunnanalysen, er presentert i Tabell 25.

Tabell 25. Nyttvekter fra CABINET-studien for PF og relativt dekrement fra Swinburn et al. for PD (alternativ 2)

Helsestadium	pNET	epNET	Lunge NET	Kilde
PF (SE)	0,819 (0,01)	0,731 (0,02)	0,552 (0,07)	IPSEN Data on File, kalkulert fra CABINET IPD data
PD (SE)	0,650 (0,13)	0,580 (0,12)	0,438 (0,09)	Swinburn et al. 2012. Forholdstallet mellom PF og PD ble kalkulert og deretter brukt for å beregne PD helsestadium

IPSEN har gjennomført et litteratursøk for å identifisere studier med nyttevekter for NET pasienter. Ti studier inkluderte livskvalitetsdata, men kun én av disse rapporterte nyttevekter. Resultatene fra denne studien viste nyttevekter mellom 0,767 og 0,807 for pre-progresjon, og 0,714 til 0,747 for post-progresjon avhengig av intervensjon (16). IPSEN valgte å ikke bruke disse dataene i den helseøkonomiske modellen da de var spesifikke for GI og lunge NET, som ikke sammenfaller med populasjonen som metodevurderes. På grunn av begrenset data fra systematiske litteratursøket, benyttet IPSEN heller ikke noe annet fra litteratursøket.

Effekten av uønskede hendelser på HRQoL ble ikke inkludert i grunnanalysen, da IPSEN mener at dette allerede er reflektert i nyttevektene fra studien. Likevel har modellen en mulighet for å inkludere nyttetap knyttet til uønskede hendelser. Hver uønsket hendelse som er inkludert i modellen, se kapittel 3.6.2, har et estimert nyttetap tilknyttet hendelsen. Estimer for varighet og nyttetap er hentet fra flere kilder, inkludert NICE-metodevurderinger, andre studier og antagelser basert på lignende hendelser.

### DMPs vurdering

I utgangspunktet er det positivt at livskvalitet er målt i CABINET-studien. I henhold til DMPs retningslinjer skal EQ-5D (ideelt sett EQ-5D-5L) benyttes dersom dette er målt i den aktuelle studien. I dette tilfellet er livskvalitet ikke målt med EQ-5D, men IPSEN har konvertert data fra EORTC QLQ-C30 til EQ-5D-3L med UK tariffer. Dette er ikke i samsvar med DMPs retningslinjer. DMP har undersøkt at det eksisterer konverteringsalgoritmer som kan konvertere data indirekte fra EORTC QLQ-C30 til EQ-5D-5L med nasjonale tariffer. Siden EQ-5D-5L nylig er tatt i bruk i DMP, er det ingen eksisterende eksempler på dette ennå.

Samtidig har IPSEN gjennomført et systematisk litteratursøk for å identifisere andre relevante kilder for livskvalitet hos pasienter med NET, uten å finne andre bedre alternativer. DMP anerkjenner at det er utfordrende å finne relevante nyttevekter for pasienter med epNET og pNET. Det er imidlertid nødvendig å benytte den best egnede metoden for å beregne nyttevekter, slik at eventuelle forskjeller i QALY mellom behandlingsarmene kan kvantifiseres.

HRQoL var ikke et predefinert utfallsmål i CABINET-studien, men ble inkludert som et tilleggsendepunkt i en substudie. Denne substudien har flere svakheter, i tillegg til EQ-5D-5L ikke ble benyttet direkte.

- Det var frivillig å delta i studien
- Pasienter ble sensurert ved sykdomsprogresjon eller oppstart av ikke-protokollert behandling

- Pasienter som byttet fra placebo til kabozantinib ble ekskludert fra analysen.

Disse faktorene har resultert i begrenset datagrunnlag og økt risiko for skjevheter, spesielt for PD helsestadium. I PD helsestadium var det kun 93 observasjoner fordelt på 43 pasienter, sammenlignet med 681 observasjoner fordelt på 264 pasienter i PF helsestadium.

I pNET kohorten er nyttevekten for PD høyere enn for PF, noe IPSEN har kalt klinisk implausibelt. Derfor har de valgt å bruke forholdstallet mellom SD (stable disease, tilsvarende PF) og PD fra Swinburn et al. til å estimere nyttevektene i PD stadium fra PF i CABINET-studien. I praksis betyr dette at resultatene fra Swinburn et al. benyttes i firmaets grunnanalyse, justert for nyttevekten for PF i de ulike kohortene. De medisinske fagekspertene har også fortalt at livskvaliteten til pasienter henger tett sammen med symptombyrden, som ofte øker ved progresjon og påvirker livskvalitet negativt. Det kan støtte IPSENs argumentasjon om klinisk lite plausible resultater for PD blant de som mottar kabozantinib.

Swinburn et al. er en vignettstudie, slike studier rangeres lavest i hierarkiet over foretrukne kilder for HRQoL i DMPs retningslinjer. Vignettstudier har flere begrensninger, noen av disse er listet under (17):

- Ikke pasientrapporterte data
- Begrenset detaljnivå av helsestadier
- Manglende variasjon, fordi spekteret av pasienter ikke er representert
- Manglende standardisering
- Potensielle skjevheter som følge av at noen aspekter overbetones og andre underbetones.

I sum betyr det at resultater fra vignettstudier bør tolkes med forsiktighet. Matza et al. anbefaler at modellbehov vurderes tidlig i legemiddelutviklingen for å unngå slike begrensninger (17). Siden Swinburn et al. er 13 år gammel, er modellbehovene for denne metodevurderingen ikke tatt i betraktning, selv om helsestadiene er konstruert rundt EQ-5D-strukturen.

Forskjellen mellom SD og PD er spesielt viktig å vurdere for eventuell bruk i den helseøkonomiske modellen. I Swinburn et al. ble fem eksperter konsultert for å kvantifisere livskvaliteten NET pasienter opplever, dette ble presentert for deltakerne som skulle verdsette helsestadiene senere. Ekspertenes verdsetting er presentert i Tabell 26. 1 er best, mens 3 er verst.

Tabell 26. EQ-5D helseprofil NET, vurdering av eksperter for stabil sykdom og progrediert sykdom

EQ-5D område	Gange	Personlig stell	Vanlige gjøremål	Smerte/ubehag	Angst/depresjon
Stabil sykdom	1	1	2	2	2
Progrediert sykdom	2	2	2	3	3

Ekspertene konsultert i Swinburn et al. vurderte at alle områder, med unntak av vanlige gjøremål, forverres med 1 grad. På en indeks fra 1 til 3 kan dette ansees som en betydelig forverring, og ha stor innvirkning på deltakernes verdsetting av helsestadiene i etterkant. Det er utfordrende å validere dette, men forskjellen synes høy sammenlignet med hva som ble målt i CABINET-studien. Det er lite å sammenligne med, men de rekrutterte medisinske fagekspertene sier at livskvaliteten gjerne synker ved progresjon.

IPSEN har utført et systematisk litteratursøk for å identifisere andre mulige kilder for helserelatert livskvalitet. Den eneste kilden de har identifisert og presentert er fra Mujica-Mota (16). Der ble everolimus + BSC, lu-dotatate + BSC og placebo + BSC sammenlignet. Gjennomsnittlig nyttevekt i pre-progresjon og post progresjon helsestadier var henholdsvis 0,779 og 0,725. Pasientene hadde GI

NET og lunge NET, og er derfor ikke sammenlignbare med pasientene i denne metodevurderingen. Det er likevel en indikator på at forskjellen mellom PF og PD helsestadier i IPSENs grunnanalyse kan være overestimert.

Den helseøkonomiske modellen er transparent og fleksibel, det muliggjør å modellere helserelatert livskvalitet basert på mange kilder og antagelser. Sannsynligvis er den reelle forskjellen mellom PF og PD helsestadium et sted mellom IPSENs grunnanalyse og 0. Valg av kilde for nyttevekt har betydning for IKER, men det slår ulikt ut i de to kohortene fordi IPSEN har målt en betydelig høyere nyttevekt i pNET enn i epNET.

DMP velger å legge til grunn nyttevektene som IPSEN benyttet i sin grunnanalyse, men påpeker at det er svært høy usikkerhet rundt den reelle forskjellen i PF og PD helsestadium. Derfor presenterer DMP to scenarioanalyser for hver av kohortene. I den ene settes nyttevekten for PD lik PF, i den andre brukes nyttevektene fra Mujica-Mota. DMP mener at den underliggende usikkerheten i HRQoL dataene til IPSEN ikke ville vært løst ved å benytte en konverteringsalgoritme fra EORTC QLQ-C30 til EQ-5D-5L. Derfor har DMP heller ikke bedt IPSEN om å gjøre dette. Ideelt sett, og spesielt hvis det ville bidratt til å redusere usikkerheten, skulle det vært utført.

Når det gjelder eksklusjon av nyttetap er DMP uenige med argumentasjonen til IPSEN. I den helseøkonomiske modellen benyttes samme nyttevekt i PF og PD helsestadium, uavhengig av hva slags behandling pasientene har mottatt. Den gjennomsnittlige nyttevekten tar derfor ikke hensyn til om det er målt ulik livskvalitet hos pasienter som mottok kabozantinib og placebo. Den utvidede analysen av livskvalitet som IPSEN har sendt DMP, inneholder en analyse av nyttevekter der behandling er inkludert som variabel. I pNET kohorten er nyttevektene for PF og PD nær identiske på tvers av behandling, mens i epNET er de høyere hos pasienter som mottok placebo enn de som mottok kabozantinib, men det er ikke statistisk signifikant. Det er, som diskutert gjennom kapittelet, flere utfordringer knyttet til metoden som er benyttet for å estimere nyttevekter, men dette kan indikere at det er noe nyttetap knyttet til uønskede hendelser for pasienter som mottok kabozantinib i epNET kohorten. Den ene medisinske fageksperten sier at å ha en aktuell behandling som kan forsinke vekst eller redusere tumorstørrelse vil naturlig nok kunne øke livskvaliteten. Eventuelle bivirkninger vil kunne redusere livskvaliteten, men mildere bivirkninger kan man ofte leve greit med all den tid man mottar potensielt livsforlengende medisin.

#### **DMPs konklusjon om livskvalitet**

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som IPSEN, men inkluderer scenarioanalyser som viser konsekvensene av usikkerhet rundt valg av nyttevekter.

DMP inkluderer nyttetap som følge av uønskede hendelser i egen hovedanalyse.

## **3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell**

### **3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator**

#### **Innsendt dokumentasjon**

Legemiddelprisene i IPSEN sin innsendte grunnanalyse er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten merverdiavgift (mva.), slik gjeldende retningslinjer krever. Tabellen under oppsummerer forutsetningene IPSEN har lagt til grunn i sin analyse for beregning av legemiddelkostnad av kabozantinib. Kostnader for støttebehandling presenteres i kapittel 3.7.2. IPSEN har ikke beregnet svinn for kabozantinib.

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

Behandling	Paknings - størrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK)	Doserings opphold	Fordeling i behandlingsarm	Kostnad pr. syklus (NOK)
Kabozantinib (pNET)	30 tabletter	60 mg	50 923,60	7,70 %	100 %	43 868,47 kr
Kabozantinib (epNET)				10,83 %		42 381,38 kr
Kabozantinib (lunge NET)				14,64 %		40 571,50 kr

### DMPs vurdering

Kostnadene for intervensjonen er lagt inn med riktig prisnivå (maksimal AUP uten mva.). I modellen er dosering én tablett (60 mg) daglig, som er i henhold til preparatomtalen. IPSEN skriver at i CABINET-studien ble kabozantinib administrert som tre tabletter på 20 mg hver. I Norge er det flat pris på kabozantinib, som betyr at prisen ville være tre ganger så stor ved administrering på denne måten. DMP legger til grunn at kabozantinib administreres som i preparatomtalen. Da alle styrkene har samme pris, er det derfor heller ingen antagelser om vekt eller kroppsoverflate som må hensyntas. IPSEN har ikke gjort noen antagelser om relativ doseintensitet (RDI), men har inkludert doseringsopphold, som er beskrevet i kapittel 3.4.2.

Selv om kabozantinib administreres oralt som hele tabletter, er det rimelig å anta at det vil være noe svinn. Pakningene forskrives med 30 tabletter, og avslutning av behandling kan forekomme på et hvilket som helst tidspunkt i syklusen. Derfor vil hver pasient i gjennomsnitt kaste en halv pakning, eller 15 tabletter, da disse ikke deles med andre pasienter. Svinn kan beregnes ved å dele antall tabletter som ikke er administrert på gjennomsnittlig behandlingstid.

I pNET kohorten er gjennomsnittlig tid på behandling 12,51 måneder, 15 tabletter utgjør 3,94 % av dette. Samme beregning i epNET kohorten, der gjennomsnittlig tid på behandling er 8,62 måneder, gir svinn på 5,72 %. En syklus i modellen er 28 dager, mens en pakning er 30 tabletter. Kostnaden pr syklus er derfor beregnet ved å kalkulere antall mg som administreres hver syklus, inkludert doseringsopphold. Ved dosereduksjon kan det bli økt svinn da pasienten trenger nye pakninger med ny styrke.

DMP legger til svinn i beregningen av dose pr modellsyklus slik at formelen blir:

$$60 \text{ mg} * 28 \text{ dager} * \text{doseringsopphold} * \text{svinn}$$

### DMPs konklusjon om legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som IPSEN, men inkluderer svinn for kabozantinib.

## 3.7.2 Andre relevante legemiddelkostnader

### Innsendt dokumentasjon

IPSEN tar i sin modell utgangspunkt i CABINET, og antar at bruken av somatostatinalogener (SSA) som samtidig behandling er representativt for norske pasienter. Fordelingen i intervensjonsarmen og komparatorarmen for de ulike subgruppene er presentert i Tabell 28. IPSEN legger til grunn at denne fordelingen gjelder uavhengig av progresjonsstatus.

Tabell 28. SSA bruk i pNET, epNET og lunge NET

Population	Kabozantinib + BSC	BSC
pNET	54,69 %	54,84 %
epNET	68,66 %	69,57 %
Lunge NET	42,42 %	43,75 %

IPSEN mener at to ulike SSAer, lanreotidacetat og oktreotidacetat, brukes i Norge. Basert på uttalelser fra deres kliniske ekspert brukes disse to omtrent like mye. IPSEN har ikke inkludert andre legemidler som påfølgende behandling eller annet, men legger til grunn at SSA benyttes både før og etter progresjon.

Tabell 29. Kostnader relatert til samtidig behandling (kilde: CABINET)

Legemidler	Pakningsstørrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK)
Lanreotidacetat (Ipstyl Autogel)	Ferdigfylt sprøyte 1 x 0,5 ml	120 mg	9 728,96 kr
Oktreotidacetat (Sandostatin LAR)	Ferdigfylt sprøyte 1 x 2 ml	30 mg	11 001,76 kr

### DMPs vurdering

De rekrutterte medisinske fagekspertene støtter delvis andelen pasienter som mottar SSA i modellen, men det presiseres at det kommer an på hvor pasienten er i behandlingsforløpet. Den ene medisinske fageksperten mener at lanreotid muligens brukes noe hyppigere, mens den andre mener at oktreotid benyttes hyppigst. Det er opp til behandler og pasient hvilket av de to som skal benyttes. På bakgrunn av dette mener DMP det er rimelig at de to sidestilles i modellen, slik IPSEN har antatt.

IPSEN har ikke inkludert andre legemidler i den helseøkonomiske modellen. De medisinske fagekspertene nevner flere legemidler som kan være aktuelle for disse pasientene, slik som sunitinib, everolimus, afinitor, Lu-177 dotatate, FOLFOX og platinabasert kjemoterapi. Valg av komparator og etterfølgende behandling vil avhenge av hvilken behandlingslinje kabozantinib var gitt i. Den ene medisinske fageksperten nevner at kabozantinib vil representere siste linje behandling for mange pasienter, derav er placebo relevant komparator og ingen etterfølgende behandling forventet. Den andre medisinske fageksperten nevner ulike alternativer for etterfølgende behandling, samt et anslag på forventet andel som mottar etterfølgende behandling, avhengig av behandlingslinje. Behandlingsalternativene er de samme i begge armer ifølge den medisinske fageksperten.

Det kan være noe ulik legemiddelkostnad i de to armene, men forskjellen forventes å være lav. Siden IPSEN ikke har inkludert disse legemidlene, og vi ikke har sikre tall på norsk klinisk praksis velger DMP å ikke inkludere flere legemidler enn hva IPSEN har gjort. På grunnlag av tidligere vurdering om at HR for OS=1, synes det også rimelig at kostnader for etterfølgende behandling vil være lik i begge armer, siden det er de samme behandlingsalternativene og like stor andel pasienter.

### DMPs konklusjon om andre relevante legemiddelkostnader

DMP legger til grunn det samme som IPSEN.

### 3.7.3 Administrasjonskostnader

#### Innsendt dokumentasjon

Kabozantinib er et legemiddel som administreres oralt, og det påløper derfor ikke administrasjonskostnader ifølge IPSEN. Lanreotidacetat og oktreotidacetat administreres subkutan, IPSEN har derfor benyttet enhetskostnaden for subkutan injeksjon fra DMPs enhetskostnadsdatabase og inflasjonsjustert kostnaden til april 2025.

#### DMPs vurdering

DMP er enige i at det ikke påløper administrasjonskostnader for kabozantinib. Administrering av lanreotidacetat og oktreotidacetat har ifølge preparatomtalen noe ulike krav for administrering. Førstnevnte kan både settes av helsepersonell, en person som har fått opplæring eller av pasienten selv, mens sistnevnte skal administreres av trent helsepersonell. Dersom legemidlet kan administreres av annet personell enn helsepersonell kan dette være rimeligere, men det må antas at opplæring i bruk av sprøyte også vil ha en kostnad. Legemidlene antas å brukes omtrent likt i begge armer, noe som fører til at påvirkningen på IKER vil være minimal. DMP vurderer derfor at IPSEN sin framgangsmåte for å estimere administrasjonskostnader er passende, da denne enhetskostnaden tilsvarer 15 minutter med sykepleier.

#### DMPs konklusjon om administrasjonskostnader

DMP legger til grunn det samme som IPSEN

### 3.7.4 Kostnader ved uønskede hendelser

#### Innsendt dokumentasjon

IPSEN har estimert kostnader for uønskede hendelser ved å bruke DRG vektorer fra Helsedirektoratet sin liste. Kostnadene er beregnet per syklus, og er et produkt av sannsynligheten for de ulike uønskede hendelsene per syklus og kostnaden for behandling. Tabeller som viser enhetskostnader og sannsynlighet for uønskede hendelser er lagt ved i appendiks 3. Totale kostnader for uønskede hendelsene for intervensjon og komparator er i Tabell 30.

Tabell 30. Totale kostnader relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser, per pasient, i de to behandlingsarmene (kilde: innsendt dokumentasjon)

	Total kostnad (NOK)
Kabozantinib	2 571 kr
BSC	395 kr

#### DMPs vurdering

DMP har ikke grundig vurdert hvorvidt hver enkelt enhetskostnad er en god framstilling av kostnadene for de ulike uønskede hendelsene. Kostnadene er totalt sett lave, dersom alle enhetskostnadene øker med eksempelvis 50 %, øker IKER med under 1 000 NOK/QALY. Dette er en svært liten effekt, DMP legger derfor til grunn det samme som IPSEN.

#### DMPs konklusjon om kostnader ved uønskede hendelser

DMP legger til grunn det samme som IPSEN.

### 3.7.5 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell

#### Innsendt dokumentasjon

IPSEN har brukt DMPs enhetskostnadsdatabase og prisliste fra Evidia for å beregne kostnader knyttet til ulike helsestadier. Kostnadene som er hentet fra DMPs enhetskostnadsdatabase er inflasjonsjustert til april 2025. Frekvensene IPSEN har lagt til grunn er validert av deres norske kliniske ekspert.

Oversikt over ressursbruk som IPSEN benytter i sin grunnanalyse er presentert i Tabell 31.

Tabell 31. Årlige kostnader knyttet til helsestadier (kilde: innsendt dokumentasjon)

Ressurs	Enhetskostnad (NOK)	Kilde	Årlig frekvens per helsestadium		
			Progresjonsfri	Progrediert	Død
CT	2,900.00	Prisliste Evidia	4	0	-
Laboratorietest	147.99	Enhetskostnadsdatabase	4	0	-
Legebesøk hos spesialist	867.88	Enhetskostnadsdatabase	4	0	-
Livets slutfase	95,221.00	Enhetskostnadsdatabase	-	-	1
<b>Gjennomsnittlig årlig kostnad per helsestadium (NOK)</b>			15 663,48	0	Engangs
<b>Gjennomsnittlig årlig kostnad per syklus (NOK)</b>			1 200,76	0	Engangs

#### DMPs vurdering

IPSEN har lagt til grunn at ressursbruken er lik i begge behandlingsarmer og på tvers av epNET og pNET. Det medfører at selve kostnaden har svært liten innvirkning på IKER. DMP påpeker at kostnaden for legebesøk hos spesialist sannsynligvis er noe underestimert, men har liten påvirkning på IKER, siden det treffer likt i begge armer. Kostnaden for livets slutfase er noe høyere enn hva DMP normalt benytter, men DMPs kostnad kan være utdatert på grunn av beregning av DRG-vektorer.

#### DMPs konklusjon om kostnader forbundet med helsestadier

DMP legger til grunn det samme som IPSEN.

### 3.7.6 Øvrige kostnader

#### Innsendt dokumentasjon

IPSEN skriver at de ikke har inkludert kostnader utover de som allerede er beskrevet. I modellen har de imidlertid lagt inn mulighet for å inkludere transportkostnader og verdien av tid. Disse kostnadene inkluderes dersom en benytter samfunnsperspektiv og inntreffer 0,31 ganger pr syklus i begge armer.

#### DMPs vurdering

Når transportkostnader og verdien av tid anslås til å være lik i begge armer, velger DMP som regel å ikke inkludere dette. Behovet for transport til sykehus kan være av flere grunner, men ofte fordi pasienter har behov for infusjonsbehandling. Mange av legemidlene i analysen er i tablettform, noe som gjør at pasienten ikke trenger å bli behandlet på sykehus. Oktreotid og lanreotid derimot, må administreres på sykehus, men andelen som mottar dette er cirka lik i begge armer. Derfor er det ikke nødvendig å inkludere disse kostnadene.

#### DMPs konklusjon om øvrige kostnader

DMP legger til grunn det samme som IPSEN.

## 4. Analyseresultater

### 4.1 Kostnad-per-QALY analyse

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

#### 4.1.1 Firmaets grunnanalyse

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

	Kabozantinib	BSC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	558 335	159 607	398 727
Totale QALYs	1,68	1,09	0,59
Totale leveår	2,62	1,75	0,86
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			681 315
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			461 868

Tabell 33. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse, pNET. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Kabozantinib	BSC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	761 055	147 463	613 592
Totale QALYs	3,05	2,23	0,83
Totale leveår	4,30	3,31	0,99
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			741 267
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			620 563

#### 4.1.2 DMPs hovedanalyse

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

- Hasardraten for OS i komparatorarmen settes lik 1, i stedet for 0,65 i epNET kohorten og 0,74 i pNET kohorten.
- Framskrivning av PFS for både intervensjonsarm og komparatorarm med Weibull funksjon
- Nyttetap som følge av uønskede hendelser inkluderes
- Svinn ved administrering av kabozantinib inkluderes

I tabellene under presenteres effekten av de ulike endringene DMP har gjort med utgangspunkt i IPSEN sin grunnanalyse, for både epNET og pNET kohortene. Effekten av de ulike endringene presenteres enkeltvis, ikke aggregert. Endring i de ulike forutsetningene kan påvirke hverandre i samme retning eller motvirke hverandre. Det er dermed ikke mulig å summere alle endringene i tabellene under.

Tabell 34. Enkeltvis virkning på inkrementelle QALYs, inkrementelle kostnader og IKER av endringene DMP gjør i IPSEN sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. epNET

Forutsetning	IPSEN sin grunnanalyse	DMPs hovedanalyse	Begrunnet i kapittel	Δ QALY, Δ Kostnader (± endring)	IKER (± endring) (NOK)
Resultat i IPSEN sin grunnanalyse				Δ QALY: 0,59 Δ Kostnader: 398 727	681 315
Framskrivning OS	IPCW justert HR=0,74	HR=1	3.6.1	Δ QALY: 0,08 (-0,51) Δ Kostnader: 396 429 (-2 298)	4 680 416 +3 999 101
Framskrivning PFS	LogNormal	Weibull	3.6.1	Δ QALY: 0,57 (-0,02) Δ Kostnader: 397 872 (-855)	702 518 +21 203
Nyttetap som følge av uønskede hendelser	Ikke inkludert	Inkludert	3.6.3	Δ QALY: 0,58 (-0,01) Δ Kostnader: 398 727 (+0)	681 852 +537
Svinn	Ikke beregnet	Beregnet på bakgrunn av at hver pasient ikke benytter en halv pakning tabletter	3.7.1	Δ QALY: 0,59 (+0) Δ Kostnader: 420 021 (+21 294)	717 701 +36 386

Tabell 35. Enkeltvis virkning på inkrementelle QALYs, inkrementelle kostnader og IKER av endringene DMP gjør i IPSEN sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. pNET

Forutsetning	IPSEN sin grunnanalyse	DMPs hovedanalyse	Begrunnet i kapittel	Δ QALY, Δ Kostnader (± endring)	IKER (± endring) (NOK)
Resultat i IPSEN sin grunnanalyse				Δ QALY: 0,83 Δ Kostnader: 613 592	741 267
Framskrivning OS	IPCW justert HR=0,74	HR=1	3.6.1	Δ QALY: 0,19 (-0,64) Δ Kostnader: 615 210 (+1 618)	3 289 208 +2 547 941
Framskrivning PFS	LogNormal	Weibull	3.6.1	Δ QALY: 0,78 (-0,05) Δ Kostnader: 607 463 (-6 129)	774 555 +33 288
Nyttetap som følge av uønskede hendelser	Ikke inkludert	Inkludert	3.6.3	Δ QALY: 0,82 (-0,01) Δ Kostnader: 613 592 (+0)	743 794 +2 527
Svinn	Ikke beregnet	Beregnet på bakgrunn av at hver pasient ikke benytter en halv pakning tabletter	3.7.1	Δ QALY: 0,83 (+0) Δ Kostnader: 635 764 (+22 171)	768 052 +26 785

### Resultater fra DMPs hovedanalyse:

Tabell 36. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse, epNET. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Kabozantinib	BSC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	576 952	160 633	416 318
Totale QALYs	1,66	1,59	0,07
Totale leveår	2,62	2,62	0,00
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			6 353 891
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			N/A*

\*Det er ikke vist overlevelsesgevinst for pasientene. Det er derfor ikke aktuelt å beregne merkostnad per vunnet leveår.

Tabell 37. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse, pNET. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Kabozantinib	BSC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	777 258	146 137	631 121
Totale QALYs Totale leveår	3,01 4,30	2,86 4,30	0,14 0,00
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			4 481 716
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			N/A*

\*Det er ikke vist overlevelsesgevinst for pasientene. Det er derfor ikke aktuelt å beregne merkostnad per vunnet leveår.

### 4.1.3 Analyser av usikkerhet

#### Sensitivitetsanalyser

Tabell 38. Enveis sensitivitetsanalyser på DMPs hovedanalyse, epNET

	Parameter	Nedre terskel (± endring fra DMPs hovedanalyse, NOK)	Øvre terskel (± endring fra DMPs hovedanalyse, NOK)
	IKER i DMPs hovedanalyse (NOK)	6 353 891	
1	Legemiddelpris kabozantinib ± 20 %	5 159 170 (-1 194 721)	7 548 612 (+1 194 721)
2	IPCW HR for OS ± 20 %	1 212 842 (-5 141 049)	N/A*

\*Ved HR for OS større enn 1 har kabozantinib lavere effekt og høyere kostnad enn BSC, det er dermed ikke aktuelt å beregne IKER.

Tabell 39. Enveis sensitivitetsanalyser på DMPs hovedanalyse, pNET

	Parameter	Nedre terskel (± endring fra DMPs hovedanalyse, NOK)	Øvre terskel (± endring fra DMPs hovedanalyse, NOK)
	IKER i DMPs hovedanalyse (NOK)	4 481 716	
1	Legemiddelpris kabozantinib ± 20 %	3 655 839 (-825 877)	5 307 593 (+825 877)
2	IPCW HR for OS ± 20 %	1 012 735 (-3 468 981)	N/A*

\*Ved HR for OS større enn 1 har kabozantinib lavere effekt og høyere kostnad enn BSC, det er dermed ikke aktuelt å beregne IKER.

#### Scenarioanalyser

DMP ønsker å belyse usikkerhet knyttet til forutsetningene i analysen av kostnadseffektivitet som kan tenkes å ha betydning for beslutningen om kabozantinib skal innføres eller ikke. I tabellen under presenteres ulike plausible scenarioanalyser knyttet til DMPs hovedanalyse.

Tabell 40. Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse, epNET, basert på maksimal AUP uten mva.

	Parameter/ forutsetning	DMPs hovedanalyse	Scenario- analyse	$\Delta$ QALY ( $\pm$ endring fra hovedanalyse) (NOK)	IKER ( $\pm$ endring fra hovedanalyse) (NOK)	APT ( $\pm$ endring fra hovedanalyse) (QALY)
Resultat i DMPs hovedanalyse				$\Delta$ QALY: 0,07	IKER: 6 353 891	16,1
1	Modellering av nyttevekter	PD nyttevekt modellert som et relativt dekrement fra Swinburn et al	Nyttevekt for PD settes lik PF	$\Delta$ QALY: 0,00 (-0,07)	IKER: N/A*	15,7 (-0,4)
2	Kilde nyttevekter	CABINET og Swinburn et al	Mujica-Mota	$\Delta$ QALY: 0,02 (-0,05)	IKER: 17 995 144 (+ 11 641 253)	15,7 (-0,4)
3	OS ekstrapolering	Ekspontentiell	Weibull	$\Delta$ QALY: 0,07 (+0)	IKER: 6 328 116 (- 25 775)	16,4 (+0,3)

\*Det er ingen inkrementell helsegevinst i dette scenarioet, og komparatoren er rimeligere.

Tabell 41. Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse, pNET, basert på maksimal AUP uten mva.

	Parameter/ forutsetning	DMPs hovedanalyse	Scenario- analyse	$\Delta$ QALY ( $\pm$ endring fra hovedanalyse, pNET) (NOK)	IKER ( $\pm$ endring fra hovedanalyse, epNET) (NOK)	APT ( $\pm$ endring fra hovedanalyse) (QALY)
Resultat i DMPs hovedanalyse				$\Delta$ QALY: 0,14	IKER: kr 4 481 716	16,6
1	Modellering av nyttevekter	PD nyttevekt modellert som et relativt dekrement fra Swinburn et al	Nyttevekt for PD settes lik PF	$\Delta$ QALY: 0,00 (-0,14)	IKER: N/A*	15,8 (-0,8)
2	Kilde nyttevekter	CABINET og Swinburn et al	Mujica-Mota	$\Delta$ QALY: 0,04 (-0,10)	IKER: 14 646 176 (+ 10 164 460)	16,2 (-0,4)
3	OS ekstrapolering	Ekspontentiell	Weibull	$\Delta$ QALY: 0,14 (+0)	IKER: 4 472 308 (- 9 408)	17,2 (+0,6)

\*Det er ingen inkrementell helsegevinst i dette scenarioet, og komparatoren er rimeligere.

### Beskrivelse av scenarioanalyser:

- Modellering av nyttevekter.** Nyttvektene er, som tidligere beskrevet, svært usikre grunnet metodologien som er benyttet. Forskjellen mellom PF og PD nyttevekter har stor betydning i hovedanalysen, fordi alle inkrementelle QALYs hentes ut i PF helsestadium. Livskvalitetsanalysen IPSEN har utført viser langt lavere forskjeller mellom PF og PD, og i enkelte tilfeller høyere nyttevekt i PD enn i PF. Et konservativt scenario er å sette nyttevektene like i disse helsestadiene, noe som fører til at kabozantinib ikke gir QALY-gevinst.
- Kilde nyttevekter.** Bakgrunnen for dette scenarioet er den samme som over. Her benyttes nyttevektene fra en annen studie, der forskjellene mellom PF og PD helsestadium er mindre. Resultatet er en lavere QALY-gevinst og høyere IKER. PF = 0,779 og PD = 0,725.
- Framskrivning av OS.** Weibull funksjon passer godt visuelt til KM-dataene og estimerer lavere langtidsoverlevelse enn eksponentiell framskrivning. Det har liten innvirkning på IKER, men prognosen i komparatorarmen blir dårligere, og APT dermed høyere, ved bruk av Weibull.

## 4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

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

DMP benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter behandlet med beste støttebehandling. DMPs beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet, målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs), som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen, sammenlignet med normalbefolkningen. DMP legger til grunn de dødelighetsdata og normtall som ligger tilgjengelig på DMP.no i beregning av alvorlighet.

IPSEN har i sin innsendte dokumentasjon beregnet APT med nye norske normdata for gjennomsnittspopulasjonen basert på EQ-5D-5L i henhold til DMPs retningslinjer. I den helseøkonomiske analysen derimot, er nyttevektene, og dermed også IKER, basert på EQ-5D-3L med gamle normdata. Dette gjør det utfordrende å vurdere hva som er det metodisk riktige i denne saken.

På den ene siden skal det være konsistens mellom forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen og forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen. Siden sistnevnte er basert på EQ-5D-3L, tilsier dette at også førstnevnte skal baseres på dette instrumentet (i henhold til DMPs retningslinjer). På den andre siden har DMP nylig begynt å bruke EQ-5D-5L med nye norske normdata, som i dette aldersspennet estimerer flere forventede QALYs for gjennomsnittspopulasjonen uten sykdommen enn de tidligere brukte normdataene. Når nye normdata legges til grunn for å beregne alvorlighet, beregnes høyere APT uavhengig av prognosen med sykdommen. Siden nyttevekter med EQ-5D-5L ikke er målt, kan vi ikke si noe om hva prognosen ville vært med dette måleinstrumentet, og dermed hva den totale effekten på APT er. I og med at forventede gjenværende QALYs med sykdommen er lav, er det nærliggende å tro at den ikke vil endre seg mye, og at APT med nye normdata trolig er høyere. DMP mener det metodisk riktige er å sikre konsistens mellom  $QALY_{SA}$  og  $P_A$ , men anerkjenner at dette kan underestimere alvorlighetsgraden av sykdommen. APT beregnet med EQ-5D-3L og gamle normdata benyttes som hovedanalyse, slik retningslinjene til DMP er.

Tabell 42. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT) for epNET

Alder	A	63
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALY_{SA}$	17,8
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	$P_A$	1,7
<b>Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)</b>	<b>APT</b>	<b>16,1</b>

Beregning av alvorlighetsgrad for epNET pasienter ut ifra dagens behandling for tilsier et absolutt prognosetap på ca. 16 QALY.

Tabell 43. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT) for pNET

Alder	A	60,2
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY <sub>SA</sub>	19,9
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P <sub>A</sub>	3,3
<b>Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)</b>	<b>APT</b>	<b>16,6</b>

Beregning av alvorlighetsgrad for pNET pasienter ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 17 QALY.

### 4.3 DMPs vurdering av analyseresultater

I hovedanalysen er merkostnad for kabozantinib sammenlignet med beste støttebehandling, basert på maksimal AUP uten mva., om lag:

6,4 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for epNET kohorten og 4,5 millioner NOK per vunnet kvalitetsjustert leveår (QALY) for pNET kohorten.

Det er ikke beregnet en overlevelsesgevinst for kabozantinib, derfor er metoden dominert av beste støttebehandling. Det er fordi det er beregnet samme antall vunnet leveår til en lavere kostnad med beste støttebehandling.

DMP har utført scenarionalyser for å belyse usikkerheten knyttet til DMPs hovedanalyse.

Parametere som har stor innvirkning på IKER, er blant annet modellering av og kilde for nyttevekter. Alternative scenarier med mindre forskjell mellom progresjonsfri og progrediert helsestadium øker IKER med flere millioner NOK. Når forskjellen nærmer seg 0 blir IKER tilnærmet uendelig, fordi beste støttebehandling dominerer kabozantinib når det ikke beregnes helsegevinst.

Modellering av PFS og OS har også stor betydning for kostnadseffektiviteten. Weibull, som er en mer konservativ framskrivning enn log-normal for PFS øker IKER med 1,4 millioner og 1 million NOK for epNET og pNET. Som med scenarioene rundt nyttevekter har dette spesielt stor betydning i denne saken, i og med at det ikke er beregnet overlevelsesgevinst. De gjenstående parameterne i analysen, slik som progresjonsfritt helsestadium, blir da ekstra sensitive for endringer.

Beregning av APT er også beheftet med noe usikkerhet. Både fordi den er beregnet med gamle normdata, og fordi det er benyttet en optimistisk framskrivning for OS. Det kan peke på alvorligheten er noe høyere enn henholdsvis 16 og 17 for epNET og pNET.

DMP vurderer at det er stor usikkerhet knyttet til dokumentasjonen. Stor usikkerhet knyttet til dokumentasjon og beregningsmetoder skal, alt annet likt, gi lavere prioritet, jf. Prioriteringsmeldingen.

## 5. Budsjettberegninger

### 5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med Cabometyx ved ikke-operable eller metastatiske, veldifferensierte ekstrapankreatiske (epNET) og pankreatiske (pNET) neuroendokrine tumorer i Norge

IPSEN viser til en studie av Thiis-Evensen og Boyar Cetinkayar som har beskrevet NET insidens i Norge. Mellom 2017 og 2021 var den rapporterte insidensen 9,97 per 100 000, der 8,82 var epNET og 1,15 var pNET. I 2021 tilsvarer dette 538 nye pasienter i året. Videre viser IPSEN til et klinikerintervju der klinikerer baserer seg på 815 nye pasienter diagnostisert med lokal avansert/metastaserende/ ikke-operabel NET. Klinikerer estimerer på bakgrunn av det at 45 pasienter er aktuelle for Cabometyx årlig. Den store forskjellen mellom 815 og 45 skyldes, ifølge IPSEN, at mange behandlingsalternativer benyttes tidligere, siden Cabometyx brukes i senere linjer. IPSEN har også lagt til grunn at det ikke er fullt markedsopptak, og ender dermed opp med 25 pasienter årlig i år 3 til 5.

De medisinske fagekspertene rekruttert til oppdraget estimerer litt ulike pasienttall. Den ene mener 40 til 80 pasienter årlig er aktuelle for å motta Cabometyx, mens den andre mener det er rundt 200 til 250. Det er flere grunner til at det er vanskelig å anslå pasientgrunnlaget, blant annet fordi sykdommen presenterer seg i godt voksen alder og pasientene kan være lenge på førstelinjebehandling. Derfor vil hoveddelen av pasienter ikke være aktuelle for 3. og 4. linje behandling.

Basert på dette, har DMP lagt til grunn at 80 pasienter årlig vil få behandling med Cabometyx dersom Cabometyx innføres, se Tabell 44. Dette er et høyere anslag enn IPSEN sitt anslag på 25 pasienter årlig. Likevel er det betydelig lavere enn hva den ene medisinske fageksperten har estimert, og på høyde med den andre. DMP presiserer at pasientantallet er usikkert og kan både være lavere eller høyere.

Pasientene i epNET og pNET kohortene har noe ulik forventet tid på behandling, derfor er det nødvendig å skille mellom de i budsjettberegningene også. Ved å bruke insidensratene beskrevet ovenfor kan vi anslå at 88,4 % av pasientene har epNET, mens de resterende 11,6 % har pNET. Tallene justeres for forventet årlig vekst i pasientpopulasjonen.

Tabell 44. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med Cabometyx, dersom Cabometyx blir innført, hvorav epNET og pNET	80	81	82	82	83
	71	71	72	72	73
	9	10	10	10	10
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med beste støttebehandling dersom Cabometyx blir innført	0	0	0	0	0
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med beste støttebehandling dersom Cabometyx IKKE blir innført	80	81	82	82	83

## 5.2 Estimert av legemiddelkostnad per pasient

DMP har hentet utgifter per pasient per år for de første fem årene fra den helseøkonomiske modellen som representerer DMPs hovedanalyse. Kostnadene er inkludert merverdiavgift (mva.) og er udiskonterte.

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

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

Tabell 45. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for Cabometyx og beste støttebehandling, **epNET**. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Cabometyx</b>	477 995	97 108	20 743	2 895	253
<b>Beste støttebehandling</b>	80 028	1 987	18	0	0

Tabell 46. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for Cabometyx og beste støttebehandling, **pNET**. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Cabometyx</b>	566 440	190 069	68 392	24 731	7 059
<b>Beste støttebehandling</b>	72 374	185	0	0	0

## 5.3 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

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

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

### 5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall som vist i Tabell 45, mens legemiddelkostnadene per pasient er som vist i Tabell 45 og Tabell 46.

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i Tabell 47 og Tabell 48.

Tabell 47. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Cabometyx til behandling av epNET (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Cabometyx blir innført</b>	33 937 630	40 832 284	42 783 055	43 085 727	43 602 434
<b>Cabometyx blir ikke innført</b>	5 681 978	5 823 073	5 904 392	5 906 383	5 986 429
<b>Budsjettvirkning av anbefaling</b>	<b>28 255 651</b>	<b>35 009 212</b>	<b>36 878 663</b>	<b>37 179 344</b>	<b>37 616 005</b>

Tabell 48. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Cabometyx til behandling av pNET (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Cabometyx blir innført</b>	5 097 960	7 375 020	8 180 621	8 471 592	8 559 850
<b>Cabometyx blir ikke innført</b>	651 369	725 409	725 594	725 595	725 595
<b>Budsjettvirkning av anbefaling</b>	<b>4 446 590</b>	<b>6 649 612</b>	<b>7 455 027</b>	<b>7 745 997</b>	<b>7 834 255</b>

#### Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 45 millioner NOK i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

## Referanser

1. Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D, Carter CA. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. *Neoplasia*. 2017;19(12):991-1002.
2. Pavel M, Öberg K, Falconi M, Krenning EP, Sundin A, Perren A, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(7):844-60.
3. Khan MS, Luong TV, Watkins J, Toumpanakis C, Caplin ME, Meyer T. A comparison of Ki-67 and mitotic count as prognostic markers for metastatic pancreatic and midgut neuroendocrine neoplasms. *Br J Cancer*. 2013;108(9):1838-45.
4. Thiis-Evensen E, Boyar Cetinkaya R. Incidence and prevalence of neuroendocrine neoplasms in Norway 1993-2021. *J Neuroendocrinol*. 2023;35(4):e13264.
5. Nevroendokrine svulster i fordøyelsessystemet - handlingsprogram., (2026).
6. Zandee WT, Kamp K, van Adrichem RC, Feelders RA, de Herder WW. Effect of hormone secretory syndromes on neuroendocrine tumor prognosis. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24(7):R261-r74.
7. Singh S, Granberg D, Wolin E, Warner R, Sissons M, Kolarova T, et al. Patient-Reported Burden of a Neuroendocrine Tumor (NET) Diagnosis: Results From the First Global Survey of Patients With NETs. *Journal of Global Oncology*. 2017;3(1):43-53.
8. Kunz PL, Reidy-Lagunes D, Anthony LB, Bertino EM, Brendtro K, Chan JA, et al. Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors. *Pancreas*. 2013;42(4):557-77.
9. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol*. 2017;3(10):1335-42.
10. EMA. Summary of product characteristics 2026 [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_en.pdf)].
11. Boyar Cetinkaya R, Aagnes B, Myklebust T, Thiis-Evensen E. Survival in neuroendocrine neoplasms; A report from a large Norwegian population-based study. *Int J Cancer*. 2018;142(6):1139-47.
12. Excellence NfHaC. Cabozantinib for treating advanced neuroendocrine tumours that have progressed after systemic treatment. 2025.
13. Ipsen Data on File. Clinical Study Report: Randomized, Double-Blinded Phase III Study of Cabozantinib versus Placebo in Patients with Advanced Neuroendocrine Tumors after Progression on Prior Therapy (CABINET). . 2024.
14. Longworth L, Yang Y, Young T, Mulhern B, Hernández Alava M, Mukuria C, et al. Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. *Health Technol Assess*. 2014;18(9):1-224.
15. Swinburn P, Wang J, Chandiwana D, Mansoor W, Lloyd A. Elicitation of health state utilities in neuroendocrine tumours. *J Med Econ*. 2012;15(4):681-7.
16. Mujica-Mota R, Varley-Campbell J, Tikhonova I, Cooper C, Griffin E, Haasova M, et al. Everolimus, lutetium-177 DOTATATE and sunitinib for advanced, unresectable or metastatic neuroendocrine tumours with disease progression: a systematic review and cost-effectiveness analysis. 2018;22:49.
17. Matza LS, Stewart KD, Lloyd AJ, Rowen D, Brazier JE. Vignette-Based Utilities: Usefulness, Limitations, and Methodological Recommendations. *Value in Health*. 2021;24(6):812-21.

# Appendiks 1: Undersøkelser av parametriske kurvetilpasning

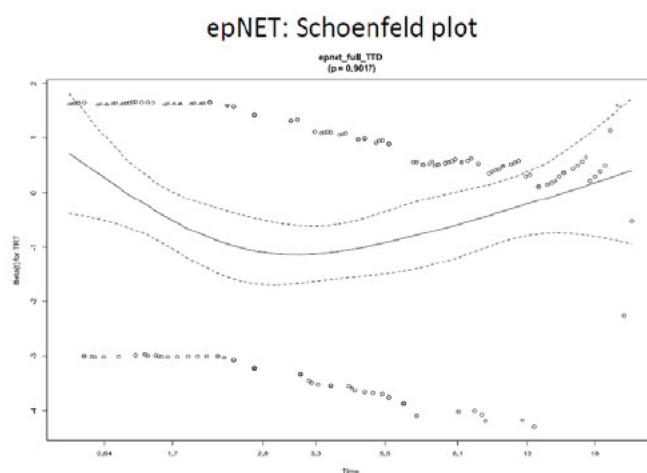
## Generelt

Tabell 49. Dokumentasjon levert av IPSEN for vurdering av parametriske kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer

Krav til metode/dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	Levert av IPSEN
Teste antagelsen om proporsjonal hasard og accelerated failure time modell (for alle parametriserte endepunkter) ved: <i>Log-kumulativ hasardplott</i> <i>Schoenfeld residualplott</i> <i>Quantile-Quantile-plot</i>	Ja
Beregne goodness-of-fit parameter (for alle parametriserte endepunkter) ved: <i>Akaike Information Criterion (AIC)</i> <i>Bayesian Information Criterion (BIC)</i>	Ja
Visuelt vurdere tilpasningen mellom Kaplan-Meierdata fra CABINET og de ulike parametriske kurvene	Ja
Vurdere uglattet og glattet plott av hasardraten fra CABINET (for alle parametriserte endepunkter)	Ja
Vurdere klinisk og biologisk plausibilitet av de framskrevne kurvene for endepunktene ved hjelp av: <i>Innspill fra medisinske fageksperter med kjennskap til norsk klinisk praksis</i>	Ja

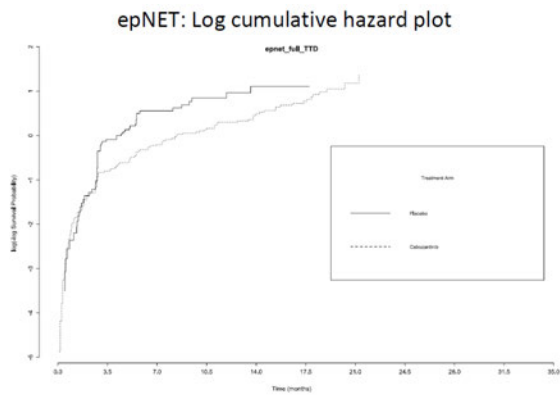
## Behandlingsvarighet

### epNET:



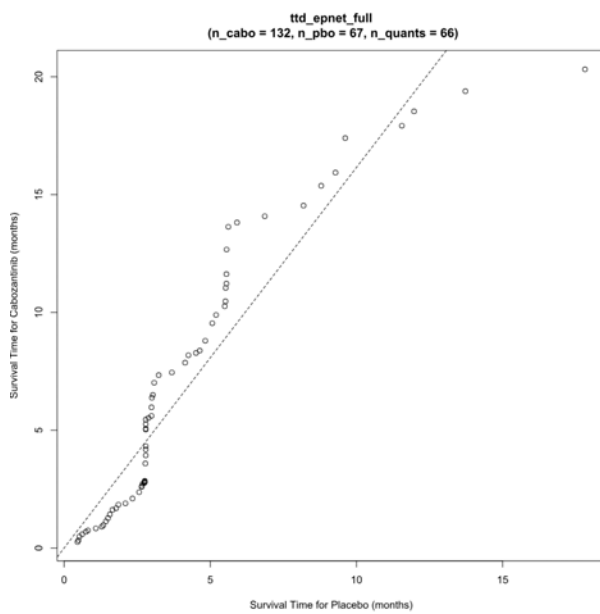
Figur 31. TTD, epNET, Schoenfeld residualplott

Kilde: IPSEN Data on File



Figur 32. TTD, epNET, Log-kumulativ hasardplot

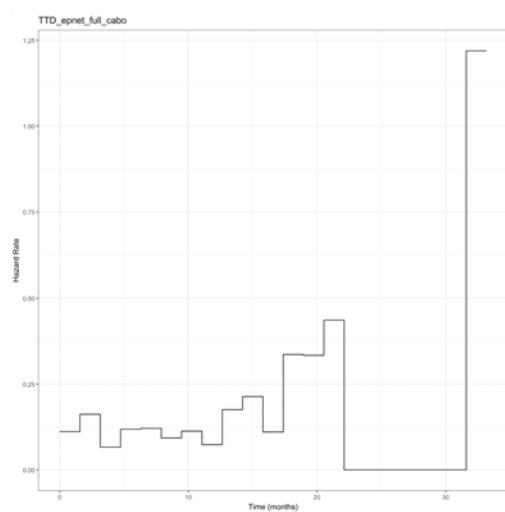
Kilde: IPSEN Data on File



Figur 33. Quantile-Quantile plot, TTD, epNET

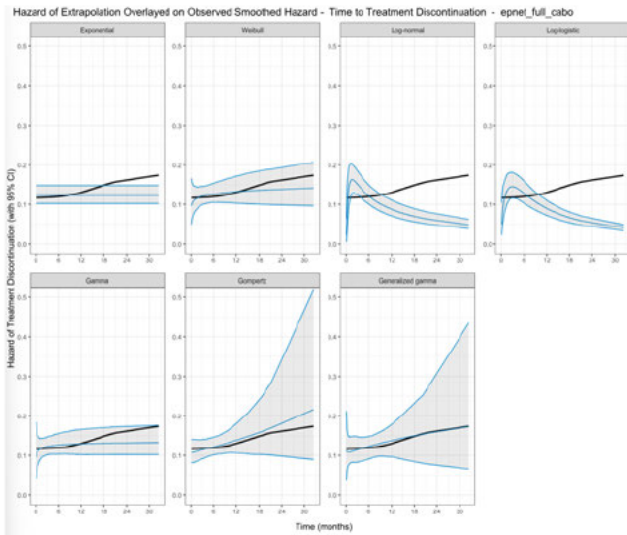
Kilde: IPSEN Data on File

epNET - kabozantinib



Figur 34. Uglattet hasardplot, TTD, kabozantinib, epNET

Kilde: IPSEN Data on File



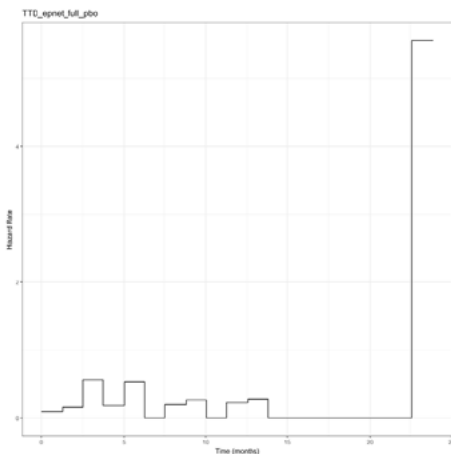
Figur 35. Glattet hasard med parametriske framskrivninger, TTD, kabozantinib, epNET

Tabell 50. Goodness-of-fit parameter, TTD, epNET, kabozantinb

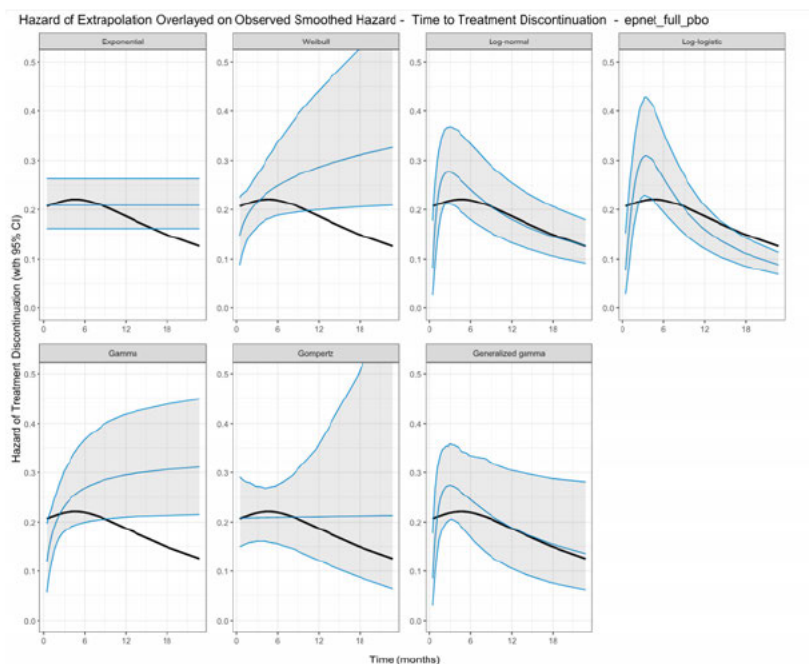
Distribution	AIC	BIC	$\Delta$ min AIC	$\Delta$ min BIC	1 yr	2 yrs	3 yrs	5 yrs	10 yrs	15 yrs	30 yrs	40 yrs	Median TTD (months)	Mean TTD (months)
Exponential	689.895	692.778	0.00	0.00	23%	5%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	5.52	8.62
Weibull	691.207	696.972	1.31	4.19	23%	4%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	5.52	8.52
Lognormal	704.089	709.854	14.19	17.08	24%	10%	5%	2%	1%	0%	0%	0%	4.60	10.37
Log-logistic	703.960	709.726	14.07	16.95	24%	11%	6%	3%	1%	1%	0%	0%	4.60	10.70
Gamma	691.342	697.108	1.45	4.33	23%	5%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	5.52	8.55
Gompertz	690.302	696.068	0.41	3.29	23%	4%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	5.52	8.43
Generalised Gamma	692.983	701.631	3.09	8.85	23%	4%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	8.47	5.52

Forkortelser: AIC, Akaike information criterion; BIC, Bayesian information criterion, TTD, time-to-treatment discontinuation.

**epNET – beste støttebehandling (BSC).**



Figur 36. Uglattet hasardplot, TTD, BSC, epNET  
Kilde: IPSEN Data on File

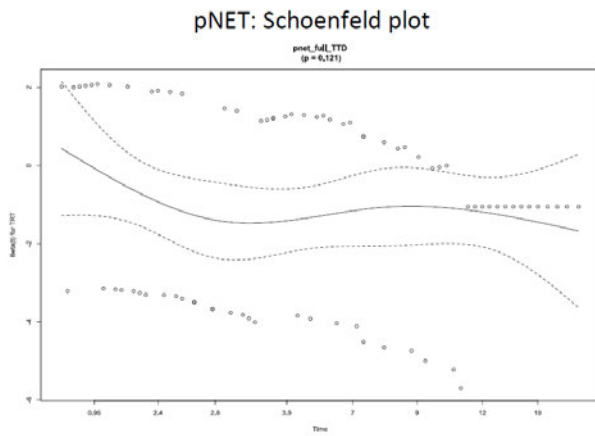


Figur 37. Glattet hasard med parametriske framskrivninger, TTD, BSC, epNET

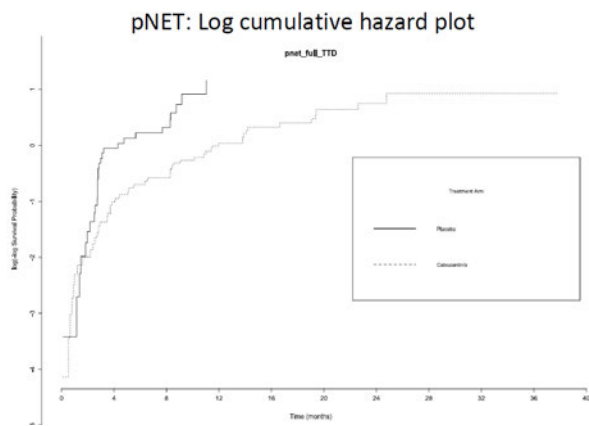
Tabell 51. Goodness-of-fit parameter, TTD, epNET, BSC

Distribution	AIC	BIC	$\Delta$ min AIC	$\Delta$ min BIC	1 yr	2 yrs	3 yrs	5 yrs	10 yrs	15 yrs	30 yrs	40 yrs	Median TTD (months)	Mean TTD (months)
Exponential	309.946	312.151	11.89	9.68	8%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	2.76	5.13
Weibull	308.481	312.890	10.42	10.42	6%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	3.68	5.18
Lognormal	299.795	304.204	1.74	1.74	7%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	2.76	5.11
Log-logistic	298.059	302.469	0.00	0.00	7%	2%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	2.76	5.03
Gamma	305.572	309.982	7.51	7.51	5%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	1.84	3.42
Gompertz	311.945	316.354	13.89	13.89	8%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	2.76	5.13
Generalised Gamma	301.752	308.366	3.69	5.90	7%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	2.76	5.11

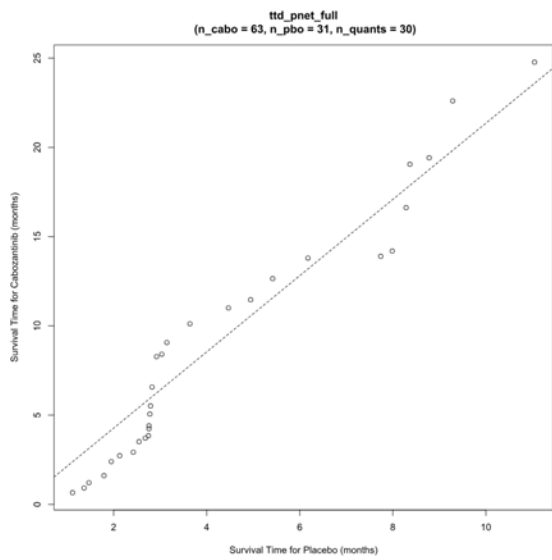
**pNET**



Figur 38. TTD, pNET, Schoenfeld plot  
Kilde: IPSEN Data on File

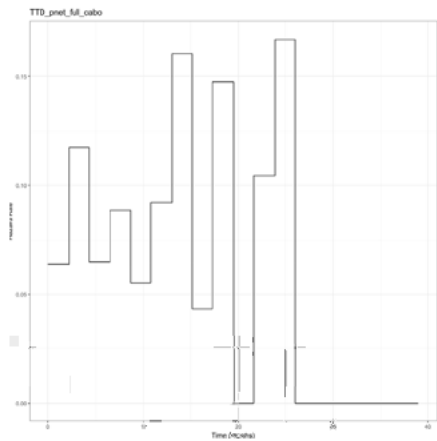


Figur 39. TTD, pNET, Log-kumulativ hasardplot  
Kilde: IPSEN Data on File.



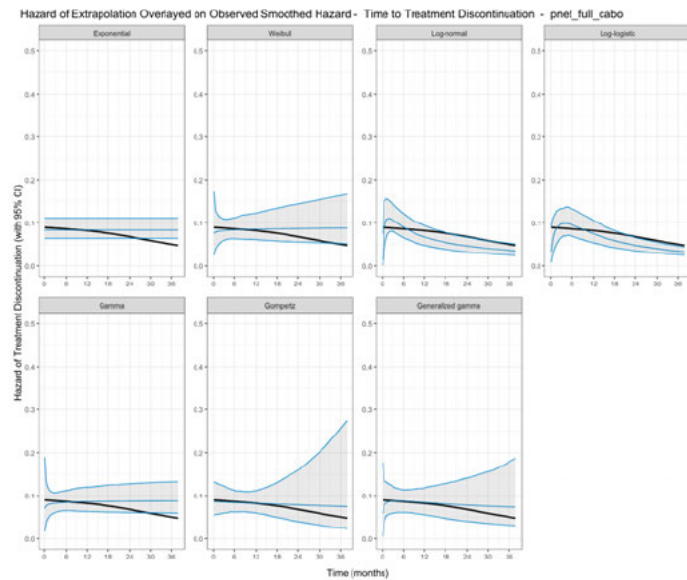
Figur 40. Quantile-Quantile plot, TTD, pNET  
Kilde: IPSEN Data on File

**pNET - kabozantinib**



Figur 41. Uglattet hasardplot, TTD, kabozantinib, pNET

Kilde: IPSEN Data on File

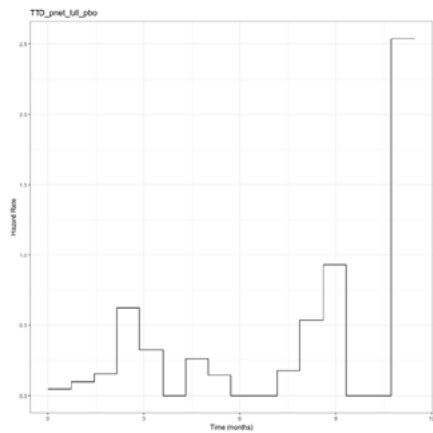


Figur 42. Glattet hasard med parametrisk framskriving, TTD, kabozantinib, pNET.

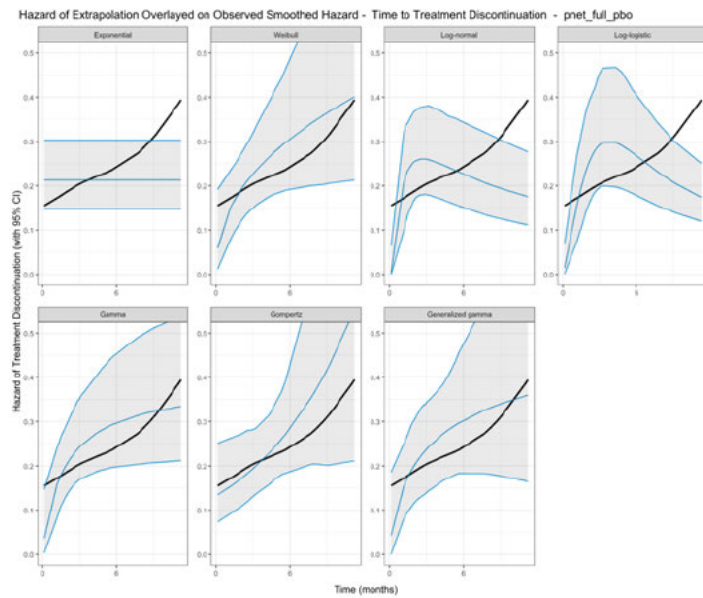
Tabell 52. Goodness-of-fit parameter, TTD, pNET, kabozantinib

Distribution	AIC	BIC	$\Delta$ min AIC	$\Delta$ min BIC	1 yr	2 yrs	3 yrs	5 yrs	10 yrs	15 yrs	30 yrs	40 yrs	Median TTD (months)	Mean TTD (months)
Exponential	343.858	346.002	0.00	0.00	37%	14%	5%	1%	0%	0%	0%	0%	8.28	12.51
Weibull	345.812	350.098	1.95	4.10	37%	13%	5%	1%	0%	0%	0%	0%	8.28	12.41
Lognormal	349.654	353.940	5.80	7.94	35%	18%	11%	6%	2%	1%	0%	0%	6.44	16.41
Log-logistic	347.332	351.618	3.47	5.62	35%	17%	11%	6%	2%	1%	0%	0%	7.36	16.43
Gamma	345.765	350.051	1.91	4.05	37%	13%	5%	1%	0%	0%	0%	0%	8.28	12.41
Gompertz	345.824	350.111	1.97	4.11	37%	14%	6%	1%	0%	0%	0%	0%	7.36	12.72
Generalised gamma	347.583	354.012	3.72	8.01	36%	14%	6%	1%	0%	0%	0%	0%	7.36	12.71

**pNET – best supportive care**



Figur 43. Uglattet hasardplot, TTD, BSC, pNET  
Kilde: IPSEN Data on File



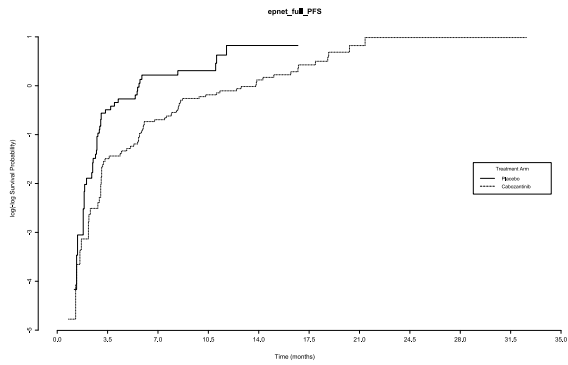
Figur 44. Glattet hasard med parametrisk framskrivning, TTD, BSC, pNET

Tabell 53. Goodness-of-fit parameter, TTD, pNET, BSC

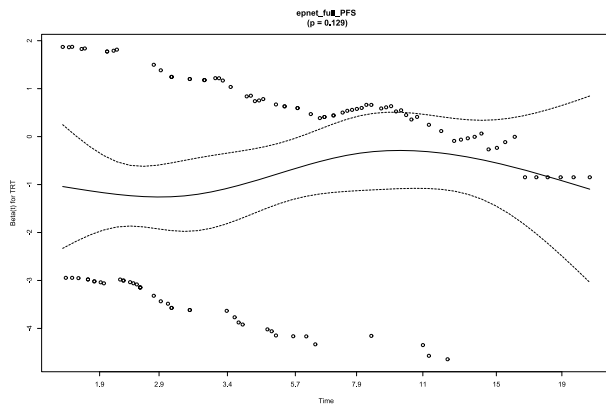
Distribution	AIC	BIC	$\Delta$ min AIC	$\Delta$ min BIC	1 yr	2 yrs	3 yrs	5 yrs	10 yrs	15 yrs	30 yrs	40 yrs	Median TTD (months)	Mean TTD (months)
Exponential	149.778	151.212	3.18	1.75	8%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	2.76	4.83
Weibull	146.668	149.536	0.07	0.07	3%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	3.68	5.05
Lognormal	151.226	154.094	4.63	4.63	8%	2%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	2.76	5.03
Log-logistic	147.582	150.450	0.99	0.99	7%	2%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	2.76	5.06
Gamma	146.595	149.463	0.00	0.00	4%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	3.68	5.06
Gompertz	147.902	150.770	1.31	1.31	2%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	3.68	5.00
Generalised Gamma	148.552	152.854	1.96	3.39	4%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	3.68	5.05

### Progresjonsfri overlevelse (PFS)

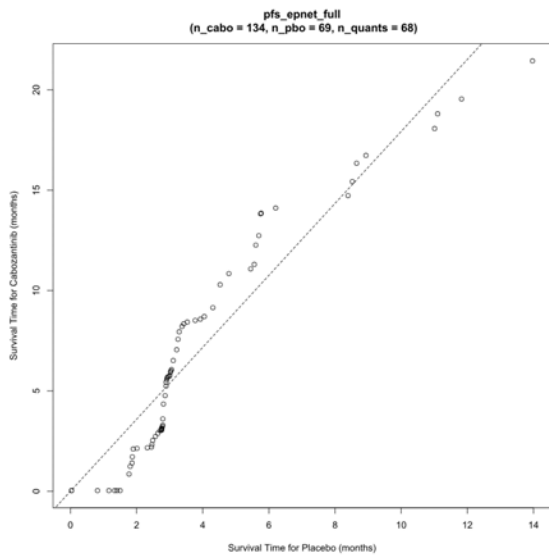
#### epNET



Figur 45. PFS, epNET, Log-kumulativ hasardplot (ITT)  
Kilde: IPSEN Data on File

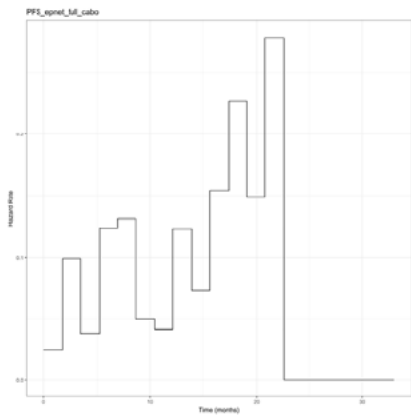


Figur 46. PFS, epNET, Schoenfeld residualplot (ITT)  
Kilde: IPSEN Data on File



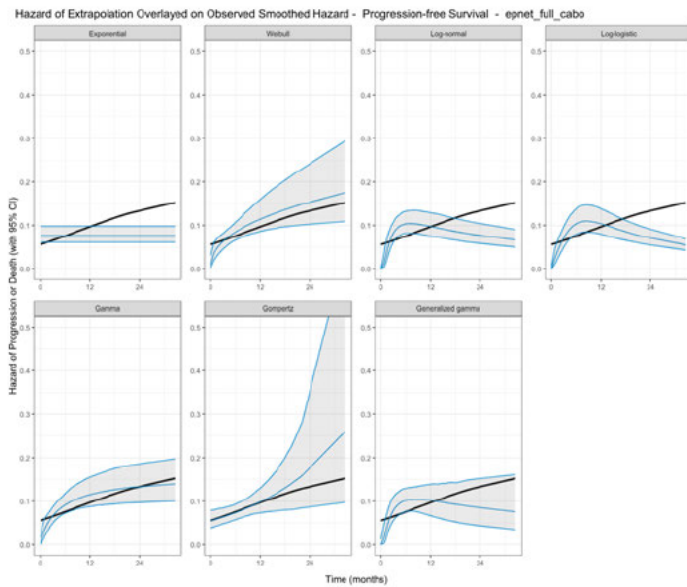
Figur 47. Quantile-Quantile plot, PFS, epNET  
Kilde: IPSEN Data on File

**epNET – kabozantinib**



Figur 48. Uglattet hasardplot, PFS, kabozantinib, epNET

Kilde: IPSEN Data on File



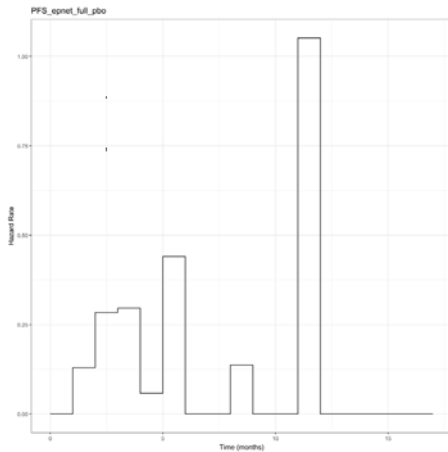
Figur 49. Glattet hasard med parametrisk framskrivning, PFS, kabozantinib, epNET

Tabell 54. Goodness-of-fit parameter, PFS, epNET, kabozantinib

Distribut ion	AIC	BIC	$\Delta$ mi n AIC	$\Delta$ mi n BIC	1 y r	2 y r	3 y r	5 y r	1 0 y r	1 5 y r	3 0 y r	4 0 y r	Media n PFS (mont hs)	Mean PFS (mont hs)
Exponentia l	509.11 1	512.0 08	15.54	12.64	40 %	16%	6%	1%	0%	0%	0%	0%	9.20	13.09
Weibull	498.0 22	503.8 17	4.45	4.45	39 %	8%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	10.12	11.25
Lognormal	493.5 72	499.3 67	0.00	0.00	36 %	13%	6%	2%	0%	0%	0%	0%	9.20	12.95
Log-logistic	495.6 71	501.4 66	2.10	2.10	36 %	13%	6%	2%	1%	0%	0%	0%	9.20	14.22

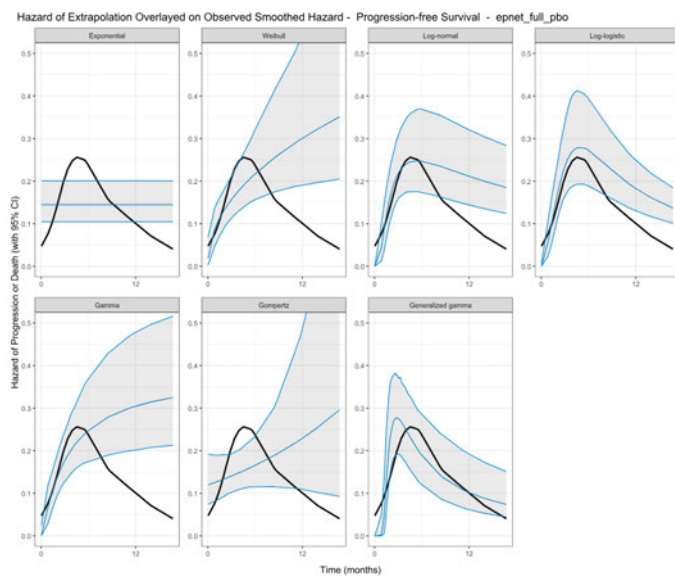
Gamma	495.786	501.582	2.21	2.21	37%	8%	2%	0%	0%	0%	0%	0%	10.12	11.33
Gompertz	505.509	511.305	11.94	11.94	41%	8%	6%	0%	0%	0%	0%	0%	10.12	11.29
Generalised Gamma	495.441	504.134	1.87	4.77	36%	12%	5%	1%	0%	0%	0%	0%	9.20	12.44

**epNET - BSC**



Figur 50. Uglattet hasardplot, PFS, BSC, epNET

Kilde: IPSEN Data on File

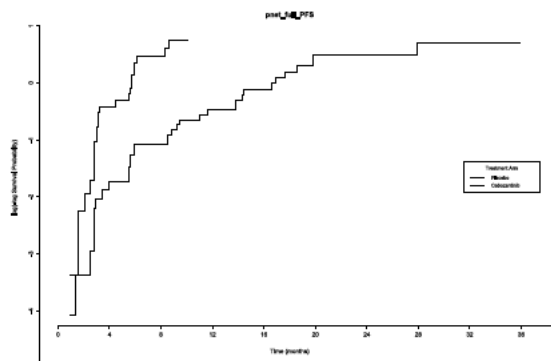


Figur 51. Glattet hasard med parametriske framskrivninger, PFS, BSC, epNET

Tabell 55. Goodness-of-fit parameter PFS, epNET, BSC

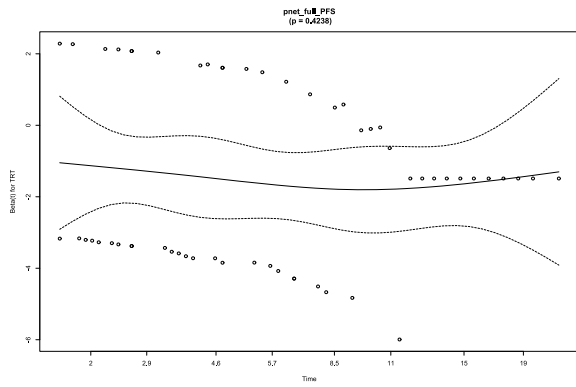
Distribut ion	AIC	BIC	$\Delta$ mi n AIC	$\Delta$ mi n BIC	1 y r	2 y r s	3 y r s	5 y r s	1 0 y r s	1 5 y r s	3 0 y r s	4 0 y r s	Media n PFS (mont hs)	Mean PFS (mont hs)
Exponentia l	236.6 38	238.8 72	25.05	20.58	18 %	3%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	5.52	6.92
Weibull	229.4 02	233.8 70	17.81	15.58	9%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	5.52	5.90
Lognormal	216.2 29	220.6 98	4.64	2.41	9%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	4.60	5.88
Log-logistic	217.9 80	222.4 48	6.39	4.16	8%	2%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	4.60	5.88
Gamma	224.7 05	229.1 73	13.12	10.88	7%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	5.52	5.74
Gompertz	237.2 50	241.7 18	25.66	23.43	13 %	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	5.52	6.19
<b>Generalise d Gamma</b>	<b>211.59 0</b>	<b>218.2 92</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>15 %</b>	<b>6%</b>	<b>4%</b>	<b>2%</b>	<b>1%</b>	<b>1%</b>	<b>0%</b>	<b>0%</b>	<b>4.60</b>	<b>10.00</b>

## pNET



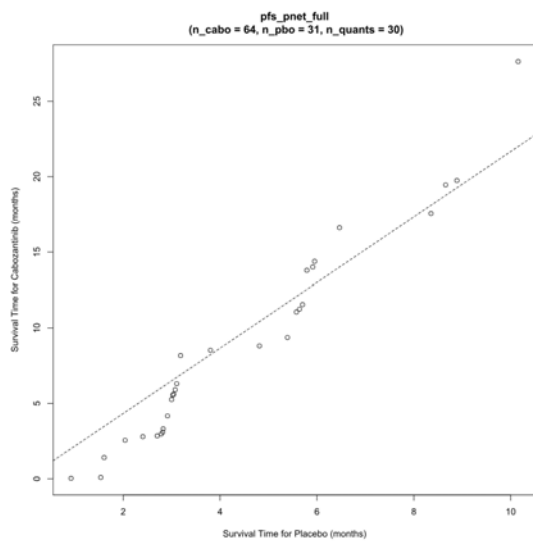
Figur 52. PFS, pNET, Log-kumulativ hasardplot (ITT)

Source: IPSEN Data on File



Figur 53. PFS, pNET, Schoenfeld residualplot (ITT)

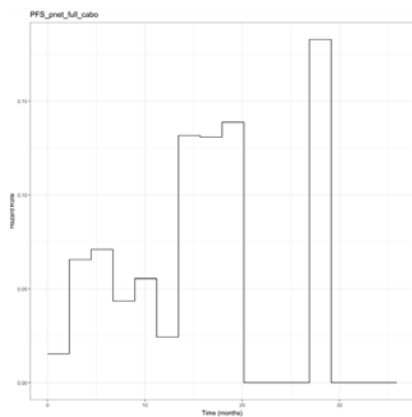
Source: IPSEN Data on File



Figur 54. Quantile-Quantile plot, PFS, pNET

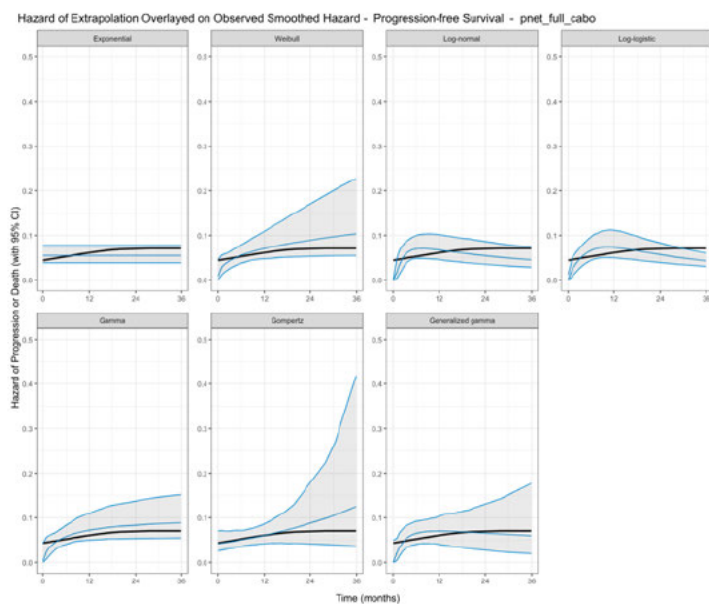
Source: IPSEN Data on File

pNET – kabozantinib



Figur 55. Uglattet hasardplot, PFS, kabozantinib, pNET

Source: IPSEN Data on File

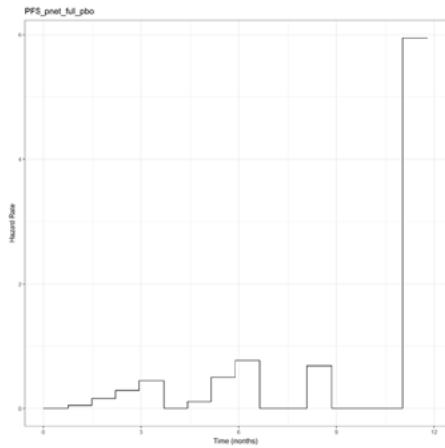


Figur 56. Glattet hasard med parametriske framskrivinger, PFS kabozantinib, pNET

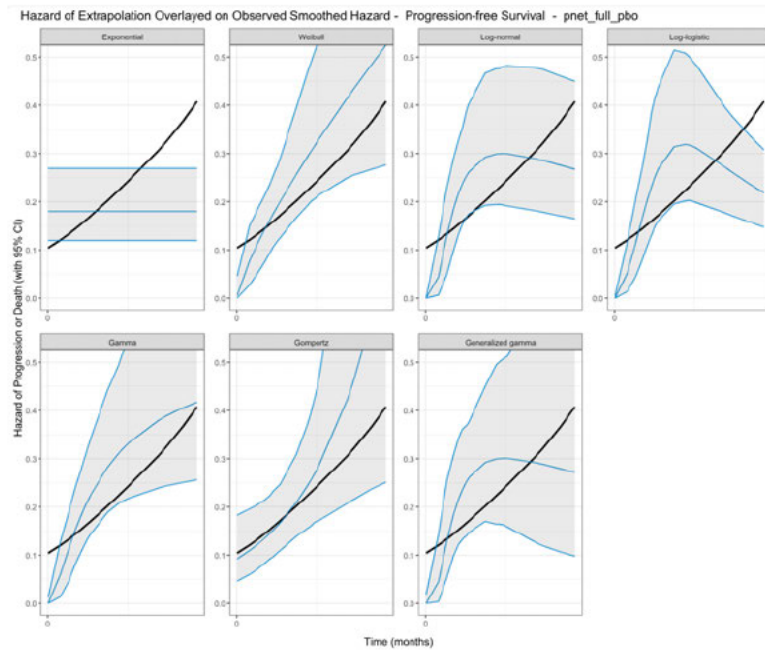
Tabell 56. Goodness-of-fit parameter, PFS, pNET, kabozantinib

Distribusjon	AIC	BIC	$\Delta$ min AIC	$\Delta$ min BIC	1 yr	2 yrs	3 yrs	5 yrs	10 yrs	15 yrs	30 yrs	40 yrs	Median PFS (months)	Mean PFS (months)
Exponential	252.159	254.318	3.058	0.899	52%	27%	14%	4%	0%	0%	0%	0%	12.88	18.34
Weibull	249.950	254.268	0.849	0.849	54%	21%	6%	0%	0%	0%	0%	0%	13.80	15.60
<b>Lognormal</b>	<b>249.101</b>	<b>253.419</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>50%</b>	<b>24%</b>	<b>14%</b>	<b>5%</b>	<b>1%</b>	<b>0%</b>	<b>0%</b>	<b>0%</b>	<b>12.88</b>	<b>19.68</b>
Log-logistic	249.288	253.606	0.187	0.187	51%	23%	13%	6%	2%	1%	0%	0%	12.88	21.40
Gamma	249.308	253.626	0.21	0.21	49%	21%	7%	1%	0%	0%	0%	0%	12.88	15.82
Gompertz	252.528	256.846	3.427	3.427	54%	23%	6%	0%	0%	0%	0%	0%	13.80	15.62
Generalised Gamma	250.743	257.220	1.642	3.801	51%	23%	11%	3%	0%	0%	0%	0%	12.88	17.25

**pNET – BSC**



Figur 57. Glattet hasardplot, PFS, BSC, pNET  
Source: IPSEN Data on File



Figur 58. Glattet hasard med parametriske framskrivninger, PFS, BSC, pNET

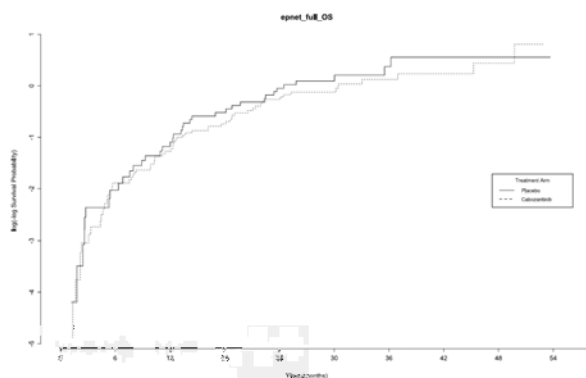
Tabell 57. Goodness-of-fit parameter, PFS, pNET, BSC

Distributioon	AIC	BIC	$\Delta$ mi n AIC	$\Delta$ mi n BIC	1 yr	2 yr	3 yr	5 yr	1 0 yr s	1 5 yr s	3 0 yr s	4 0 yr s	Media n PFS (mont hs)	Mean PFS (mont hs)
Exponential	137.7 23	139.1 57	10.86	9.42	12 %	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	4.60	5.57
Weibull	129.2 41	132.1 09	2.37	2.37	2%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	5.51	5.09
Lognormal	126.8 67	129.7 35	0.00	0.00	6%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	4.60	5.26

Log-logistic	127.5 77	130.4 45	0.71	0.71	6%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	4.60	5.46
Gamma	127.7 44	130.6 12	0.88	0.88	3%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	4.60	5.09
Gompertz	133.3 94	136.2 62	6.53	6.53	2%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	5.52	5.03
Generalise d Gamma	128.8 66	133.1 68	2.00	3.43	5%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	4.60	5.25

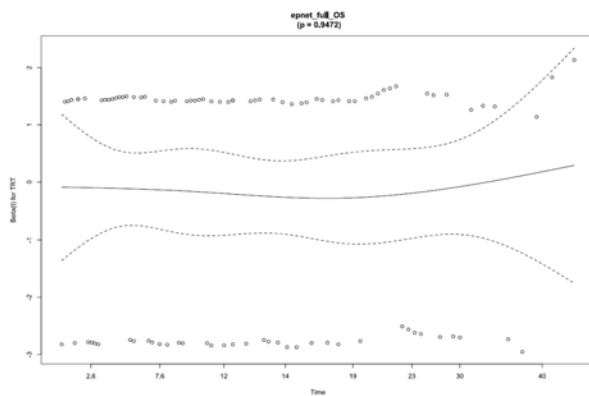
**Total overlevelse (OS)**

**epNET**



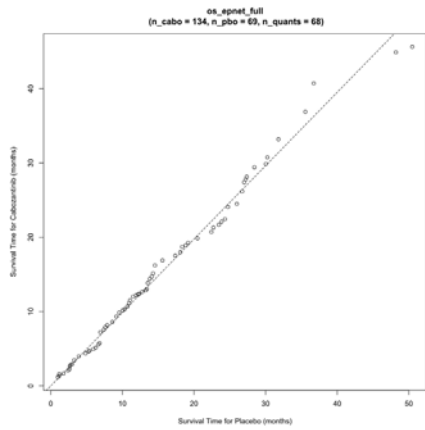
Figur 59. OS, epNET, Log-kumulativ hasardplot (ITT)

Source: IPSEN Data on File



Figur 60. OS, epNET, Schoenfeld residualplot (ITT)

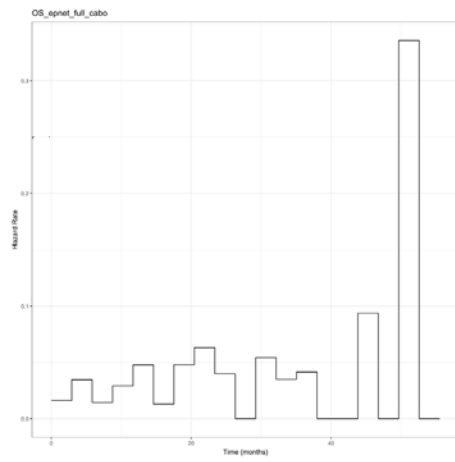
Source: IPSEN Data on File



Figur 61. Quantile-Quantile plot pNET

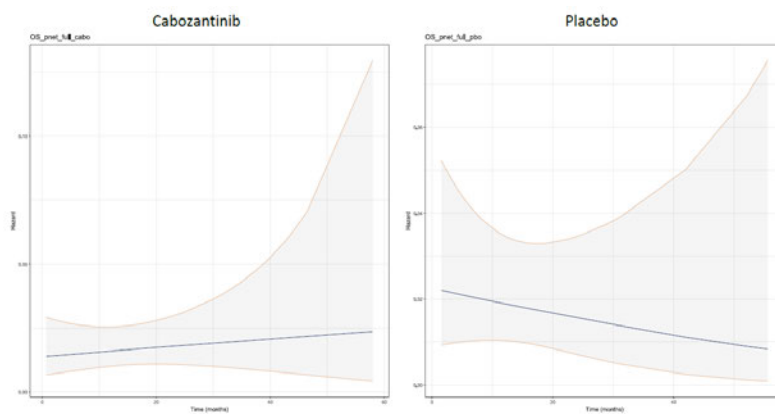
Source: IPSEN Data on File

epNET – kabozantinib



Figur 62. Uglattet hasardplot, OS, kabozantinib, epNET

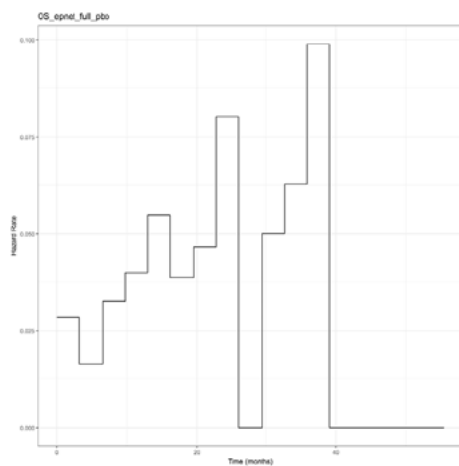
Source: IPSEN Data on File



Figur 63. OS, pNET, Glattet hasardplot (ITT)

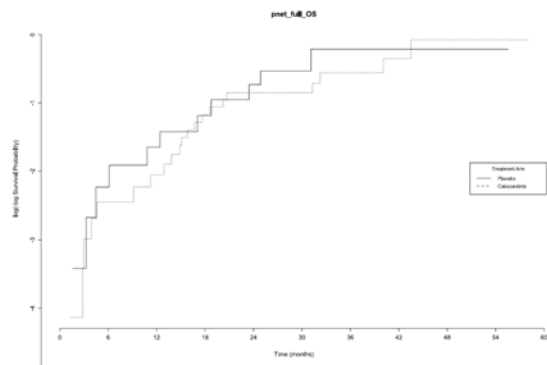
Tabell 58. Goodness-of-fit parameter OS, epNET, kabozantinib

Distributi on	AIC	BIC	$\Delta$ mi n AIC	$\Delta$ mi n BIC	1 y r	2 yr s	3 yr s	5 yr s	1 0 yr s	1 5 yr s	3 0 yr s	4 0 yr s	Media n OS (mont hs)	Mean OS (mont hs)
Exponentia l	545.8 29	548.7 27	4.14	1.25	70 %	50%	35%	17%	3%	1%	0%	0%	23.00	34.65
Weibull	542.2 27	548.0 23	0.54	0.54	74 %	49%	29%	9%	0%	0%	0%	0%	23.00	28.87
Lognormal	542.6 31	548.4 26	0.95	0.95	71 %	48%	34%	19%	7%	3%	1%	0%	22.08	41.33
Log-logistic	542.1 26	547.9 21	0.44	0.44	73 %	47%	32%	17%	6%	3%	1%	1%	22.08	40.85
<b>Gamma</b>	<b>541.6 85</b>	<b>547.4 81</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>74 %</b>	<b>48%</b>	<b>30%</b>	<b>11%</b>	<b>1%</b>	<b>0%</b>	<b>0%</b>	<b>0%</b>	<b>22.08</b>	<b>41.36</b>
Gompertz	545.0 56	550.8 52	3.37	3.37	74 %	50%	31%	8%	0%	0%	0%	0%	23.92	28.01
Generalise d Gamma	543.2 99	551.9 92	1.61	4.51	73 %	48%	31%	14%	2%	0%	0%	0%	22.08	32.18

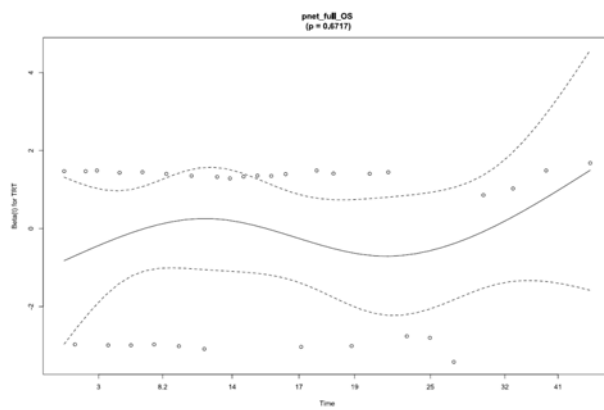
epNET – BSC

Figur 64. Uglattet hasardplot, OS, BSC, epNET

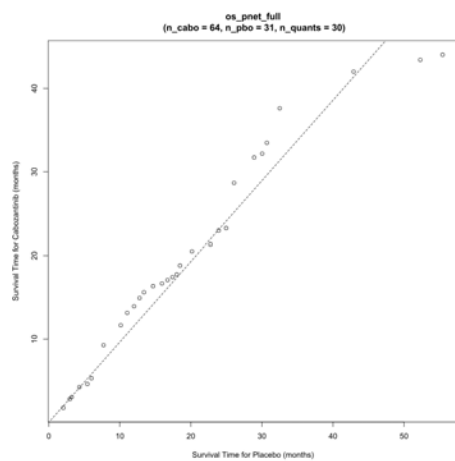
**pNET**



Figur 65. OS, pNET, Log-kumulative hazard plot (ITT)  
Source: IPSEN Data on File

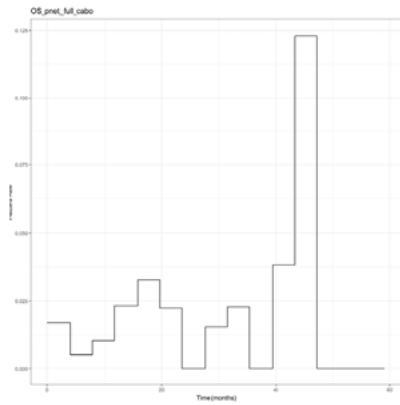


Figur 66. OS, pNET, Schoenfeld residualplot (ITT)  
Source: IPSEN Data on File



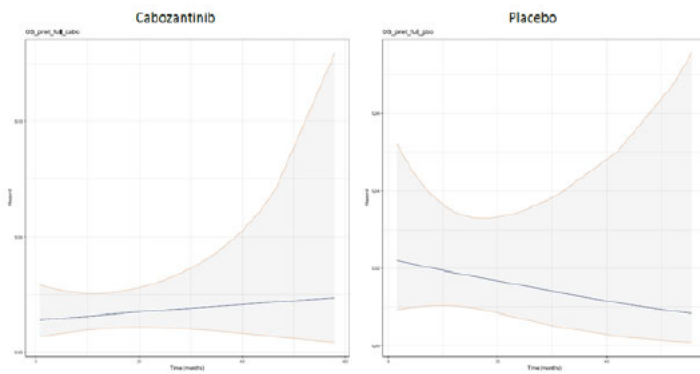
Figur 67. Quantile-Quantile plot pNET  
Source: IPSEN Data on File

**pNET – kabozantinib**



Figur 68. Uglattet hasardplot, OS, kabozantinib, pNET

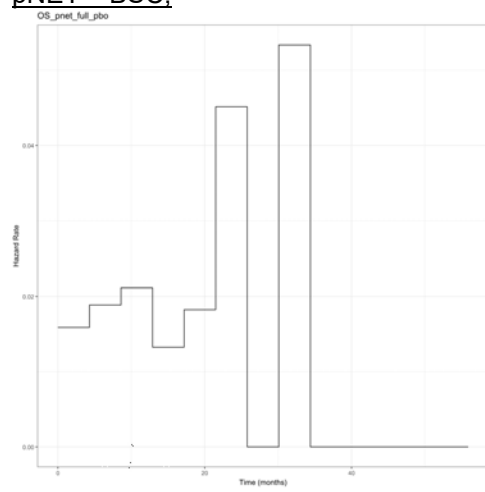
Source: IPSEN Data on File



Figur 69. OS, pNET, Glattet hasardplots (ITT)

Tabell 59. Goodness-of-fit parameter OS, pNET, kabozantinib

Distributi on	AIC	BIC	$\Delta$ mi n AIC	$\Delta$ mi n BIC	1 y r	2 yr s	3 yr s	5 yr s	1 0 yr s	1 5 yr s	3 0 yr s	4 0 yr s	Media n OS (mont hs)	Mean OS (mont hs)
<b>Exponenti al</b>	<b>216.3 55</b>	<b>218.5 13</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>82 %</b>	<b>67%</b>	<b>55%</b>	<b>37%</b>	<b>14%</b>	<b>5%</b>	<b>0%</b>	<b>0%</b>	<b>41.40</b>	<b>60.98</b>
Weibull	217.1 04	221.4 22	0.75	2.91	85 %	68%	53%	30%	6%	1%	0%	0%	37.72	48.57
Lognormal	217.7 06	222.0 24	1.35	3.51	83 %	66%	55%	40%	21%	14%	5%	3%	41.40	82.22
Log-logistic	217.2 04	221.5 22	0.85	3.01	84 %	67%	53%	36%	17%	10%	4%	3%	38.64	72.97
Gamma	217.0 62	221.3 80	0.71	2.87	85 %	68%	53%	28%	8%	2%	0%	0%	85%	68%
Gompertz	217.5 98	221.9 16	1.24	3.40	84 %	69%	54%	28%	1%	0%	0%	0%	38.64	43.55
Generalise d Gamma	219.0 50	225.5 26	2.70	7.01	85 %	67%	53%	32%	9%	3%	0%	0%	38.64	53.52

**pNET – BSC,**

Figur 70. Uglattet hasardplot, OS, BSC, pNET

Source: IPSEN Data on File

## Appendiks 2: Dokumentasjon av livskvalitet

Tabell 60. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av IPSEN, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet

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

Tabell 61. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av IPSEN, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell

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

Tabell 62. Mønster for manglende data og etterlevelse av spørreskjemaer kabozantinib

Time point	HRQoL population N	Missing N (%)	Expected to complete N	Completion N (%)
	Number of patients at randomisation	Number of patients for whom data is missing (% of patients at randomisation)	Number of patients "at risk" at time point	Number of patients who completed (% of patients expected to complete)
<b>pNET</b>				
<b>Baseline</b>	83	36 (43.3%)	55	47 (85.45%)
<b>Week 12</b>	83	45 (54.2%)	52	38 (73.08%)
<b>Week 24</b>	83	52 (62.7%)	47	31 (65.96%)
<b>Week 36</b>	83	57 (68.7%)	34	26 (76.47%)
<b>Week 48</b>	83	63 (75.9%)	29	20 (68.97%)
<b>Week 60</b>	83	68 (81.9%)	25	15 (60.00%)
<b>epNET</b>				

<b>Baseline</b>	171	58 (33.9%)	113	109 (96.46%)
<b>Week 12</b>	171	92 (53.8%)	109	79 (72.48%)
<b>Week 24</b>	171	120 (70.2%)	84	51 (60.71%)
<b>Week 36</b>	171	139 (81.3%)	65	32 (49.23%)
<b>Week 48</b>	171	147 (86%)	48	24 (50.00%)
<b>Week 60</b>	171	153 (89.5%)	42	18 (42.86%)

Tabell 63. Mønster for manglende data og etterlevelse av spørreskjemaer placebo

<b>Time point</b>	<b>HRQoL population N</b>	<b>Missing N (%)</b>	<b>Expected to complete N</b>	<b>Completion N (%)</b>
	Number of patients at randomisation	Number of patients for whom data is missing (% of patients at randomisation)	Number of patients "at risk" at time point X	Number of patients who completed (% of patients expected to complete)
<b>pNET</b>				
<b>Baseline</b>	83	57 (68.7%)	28	26 (92.86%)
<b>Week 12</b>	83	67 (80.7%)	27	16 (59.26%)
<b>Week 24</b>	83	77 (92.8%)	15	6 (40.00%)
<b>Week 36</b>	83	80 (96.4%)	7	3 (42.86%)
<b>Week 48</b>	83	82 (98.8%)	4	1 (25.00%)
<b>Week 60</b>	83	0 (0%)	1	0 (-)
<b>epNET</b>				
<b>Baseline</b>	171	114 (66.7%)	58	57 (98.28%)
<b>Week 12</b>	171	136 (79.5%)	54	35 (64.81%)
<b>Week 24</b>	171	161 (94.2%)	30	10 (33.33%)
<b>Week 36</b>	171	162 (94.7%)	17	9 (52.94%)
<b>Week 48</b>	171	166 (97.1%)	16	5 (31.25%)
<b>Week 60</b>	171	167 (80.1%)	11	4 (36.36%)

## Appendiks 3: Kostnader

Tabell 64. Enhetskostnader for uønskede hendelser

Uønsket hendelse	Enhetskostnad	DRG vekt	Referanse
Fatigue	1904,42	0,035	DRG 862O Poliklinisk rehabilitering
Diarrhoea	2230,892	0,041	DRG 906O Poliklinisk konsultasjon vedrørende andre fordøyelsessykdommer
Hypertension	2666,188	0,049	DRG 905B Poliklinisk konsultasjon vedr hypertensjon
Stomatitis	2720,6	0,05	DRG 903A Poliklinisk konsultasjon vedr betennelsestilstander i ØNH-regionen
PPE syndrome	2829,424	0,052	DRG 909A Poliklinisk konsultasjon vedrørende mindre hudskader
Nausea	2230,892	0,041	DRG 906O Poliklinisk konsultasjon vedrørende andre fordøyelsessykdommer
Vomiting	2230,892	0,041	DRG 906O Poliklinisk konsultasjon vedrørende andre fordøyelsessykdommer
Blood result abnormality	3972,076	0,073	DRG 916 O Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet
Pain	2502,952	0,046	DRG 901E Annen poliklinisk konsultasjon vedr smerterelaterte tilstander
Small intestinal obstruction	29491,304	0,542	DRG 183 Øsofagitt, gastroenteritt og diverse >17 år u/bk
Hyperglycaemia	3972,076	0,073	DRG 916 O Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet
Flushing	1795,596	0,033	DRG Poliklinisk konsultasjon vedr andre sykdommer i hud og underhud
Infections	2013,244	0,037	DRG 918O Poliklinisk konsultasjon vedrørende infeksjons- og parasittsykdommer uten signifikant prosedyre
Myocardial ischaemia	2938,248	0,054	DRG 905C Pol konsultasjon vedr angina pectoris og iskemisk hjertesykdom, unntatt AMI
Upper gastrointestinal haemorrhage	42441,36	0,78	DRG 175N Ukomplisert magesår eller blødning i fordøyelseskanalen
Weight decreased	3373,544	0,062	DRG 910O Poliklinisk konsultasjon vedr andre endokrine/ernærings-/ stoffskiftesykdommer
Embolism	59091,432	1,086	DRG 78 Lungeemboli, luftemboli og fettembolisyndrom
Acute kidney injury	81781,236	1,503	DRG 316 Nyresvikt
Chronic kidney disease	2285,304	0,042	DRG 911O Poliklinisk konsultasjon vedr andre sykdommer i nyre og urinveier
Dehydration	3373,544	0,062	DRG 910O Poliklinisk konsultasjon vedr andre endokrine/ernærings-/ stoffskiftesykdommer
Syncope	3754,428	0,069	DRG 901C Poliklinisk konsultasjon vedr sykdom i perifere nerver

Tabell 65. Sannsynlighet per syklus for ulike uønskede hendelser

Uønsket hendelse	Kabozantinib	BSC
Fatigue	0,42 %	0,11 %
Diarrhoea	0,23 %	0,00 %
Hypertension	0,75 %	0,34 %
Stomatitis	0,23 %	0,00 %
PPE syndrome	0,36 %	0,00 %
Nausea	0,30 %	0,11 %
Vomiting	0,23 %	0,00 %
Blood result abnormality	0,00 %	0,00 %
Pain	0,00 %	0,00 %
Small intestinal obstruction	0,00 %	0,22 %
Hyperglycaemia	0,00 %	0,00 %
Flushing	0,00 %	0,00 %
Infections	0,00 %	0,00 %
Myocardial ischaemia	0,00 %	0,00 %
Upper gastrointestinal haemorrhage	0,00 %	0,00 %
Weight decreased	0,00 %	0,00 %
Embolism	0,23 %	0,00 %
Acute kidney injury	0,00 %	0,00 %
Chronic kidney disease	0,00 %	0,00 %
Dehydration	0,00 %	0,00 %
Syncope	0,00 %	0,00 %

# Vedlegg 1: Kommentarer fra produsent

## Ipsen's response to DMP's report 25/22099 / ID2025\_048

### Overall survival

The phase III CABINET trial demonstrated a clear progression free survival benefit for cabozantinib compared with placebo in both NET cohorts, while overall survival results were confounded by treatment switching. The substantial crossover from placebo to open label cabozantinib was prospectively allowed and generally accepted by regulators and HTA bodies as ethically appropriate, despite its impact on the interpretability of overall survival. At the pre-specified DCO (24 August 2023) 39% of patients with pNETs in the placebo arm (n=12) and 29% of patients with epNETs in the placebo arm (n=20) had crossed over to open label cabozantinib treatment after progression. DMP has in their report also referred to unplanned data cut, which was requested during market authorization by FDA. This enabled a descriptive OS analysis using a data cut of 4 September 2024, providing approximately 12 months of additional survival follow-up compared with the previous cut-off. Notably, the unplanned (i.e., not included in the study protocol) OS analysis does not represent the final OS analysis.

According to DMP's assessment, the overall survival (OS) data from the CABINET trial are associated with considerable uncertainty, and even so DMP explicitly refers to the results from the unplanned OS analysis. Although defined uncertainty, DMP sets the hazard ratio for OS to 1.0 for both the pNET and epNET cohorts, thereby assuming no survival benefit for Cabometyx compared with placebo. This approach reflects an assumption of no OS effect rather than uncertainty around the true effect and may therefore systematically bias the cost-effectiveness results against the intervention, potentially limiting access for patients with significant unmet medical need. More importantly, by doing this DMP takes no consideration on the high number of patients who crossed over from placebo to Cabometyx for ethical reasons.

It's important that DMP considers the following points:

- The CABINET study was not powered to assess overall survival (OS); progression-free survival (PFS) was the primary endpoint, and the study demonstrated a statistically significant and clinically meaningful PFS benefit in both the epNET and pNET cohorts.
- Later OS data cuts may paradoxically appear less favourable due to increasing crossover, even if the investigational treatment provides benefit earlier in the course of the disease.
- Statistically significant OS benefit has not been demonstrated by any of the currently licensed and reimbursed treatments in the NET landscape. Although trials in this area are often powered to detect statistical significance in OS, it has not been used as the primary endpoint due to the indolent nature of NETs. The low prevalence of NETs and their prolonged natural history make detecting OS benefits inherently challenging.\*
- In situations where OS data are immature, confounded by crossover, or underpowered, alternative approaches—such as scenario analyses or explicit handling of uncertainty—may better reflect the available evidence than deterministically assuming no overall survival benefit.

\*Reference 1: Fiteni F, Westeel V, Pivot X, et al. Endpoints in cancer clinical trials. Journal of visceral surgery 2014;151:17-22.

This statement is supported by, Espen Thiis-Evensen, one of the most experienced opinion leaders in the neuroendocrine tumour field in Norway. A separate statement by Espen Thiis-Evensen has also been submitted to the DMP.

## Lung NET

DMP considers that separate analyses of the lung NET subpopulation are not suitable as a basis for decision making. According to them, a post hoc subgroup analysis with a very limited number of patients and imbalances in baseline characteristics cannot be used. Furthermore, there is no clear biological or clinical rationale for treating lung NET as a distinct population. On this basis, DMP considers it more appropriate to include lung NET within the overall epNET population in the health economic analyses.

Ipsen acknowledges DMP's position regarding the lung NET subgroup analysis. However, Ipsen would like to highlight several points that we believe support reconsideration of assessing lung NET as a separate group.

- Lung NET represents a clinically distinct population with limited treatment options and a high unmet medical need in routine clinical practice. This perspective is strongly endorsed by the Norwegian clinical expert Espen Thiis-Evensen and is further reinforced by key opinion leaders across the Nordic countries.
- While the subgroup analysis is post-hoc, it reflects real clinical heterogeneity within epNET, and clinicians treating NET routinely differentiate lung NET patients in therapeutic decision-making.
- Overall, treatment options for patients with lung NET are limited, with somatostatin analogues (SSAs) used in the first line and everolimus or peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) representing the main subsequent-line treatment alternatives, underscoring a significant unmet medical need in this population.
- Furthermore, Ipsen notes with concern that greater emphasis is placed on the unplanned, later OS data cut, despite its acknowledged limitations, while at the same time DMP expresses strong methodological reservations about post-hoc analyses for lung NET.