

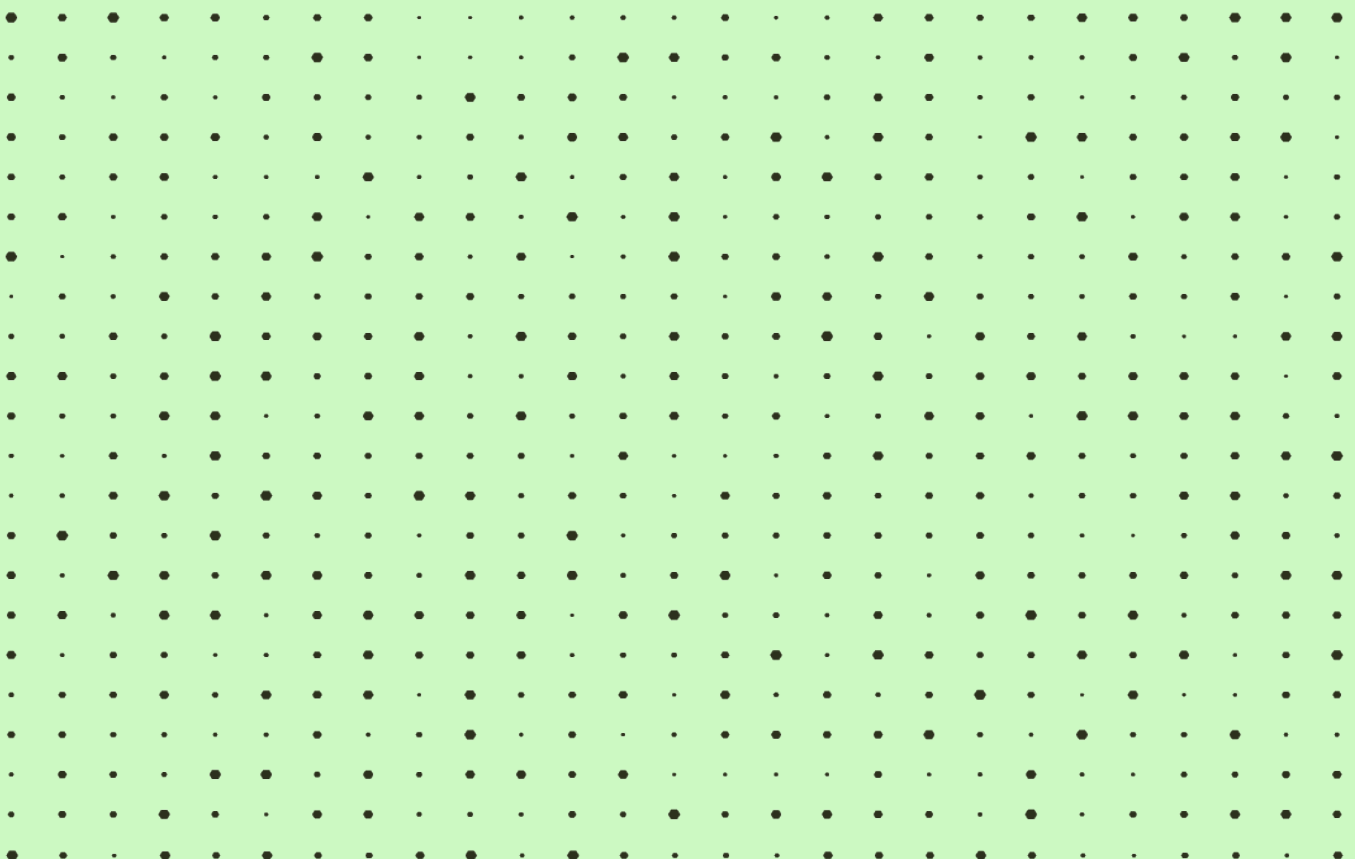
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Kabozantinib (Cabometyx)

Som monoterapi til behandling av voksne pasienter med lokalt avansert eller metastatisk differensiert tyreoidakarsinom (DTC), som er refraktære eller ikke kvalifisert for behandling med radioaktivt jod og har progrediert under eller etter tidligere systemisk behandling

ID2021_135

18.09.2025



Forord

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

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

Vanligvis vurderer DMP prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet kvantitativt i sine metodevurderinger, med utgangspunkt i en helseøkonomisk modell legemiddelfirmaet har utarbeidet for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes. I en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse søker DMP å kvalitativt belyse prioriteringskriteriene ved bruk av det aktuelle legemiddelet.

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 og angitt ressursbruk. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere. 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 fageksperter. De regionale helseforetakene (RHF) rekrutterer medisinske fageksperter innenfor relevant sykdomsområde som kan bistå DMP i oppdrag om metodevurdering. Både fageksperten selv, helseforetakene og DMP må ta stilling til om fageksperten anses å være habil til å delta i det aktuelle oppdraget. Fagekspertene fungerer som rådgivere i arbeidet, og involvering skjer gjennom arbeidsmøter og/eller skriftlig kommunikasjon mellom DMP og rekrutterte medisinske fageksperter underveis i utredningen. Fagekspertene får også mulighet til å kommentere på rapporten generelt, men har ikke fagfellefunksjon. Hensikten er at fagekspertene kontrollerer at DMP har oppfattet og brukt deres bidrag hensiktsmessig. DMP er selv ansvarlig for innholdet i rapporten. Fageksperters rolle i metodevurderinger i systemet for Nye metoder er nærmere beskrevet på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

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

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt 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).

Innholdsfortegnelse

Forord	2
Innholdsfortegnelse	4
Logg	5
Metodevurdering av ID2021_135	7
Metode	7
Sykdom	8
DMPs vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden	10
Utvidet informasjon.....	12
1. Klinisk evidensgrunnlag	12
1.1 Oversikt over relevant studie	12
1.2 Resultater	13
1.2.1 Effekt	13
1.2.2 Sikkerhet	15
2. Økonomi	16
2.1 Legemiddelkostnader.....	16
2.2 Budsjettkonsekvenser	17
Referanser	19
Vedlegg 1: Innspill fra medisinsk fagekspert rekruttert til oppdraget	20
Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent	21

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	29-04-2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	22-11-2021 (opprinnelig) 17-03-2025 (oppdatert)
Dokumentasjon mottatt hos DMP	28-04-2025
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	21-06-2025
Saken tildelt saksutreder(e)	09-05-2025
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	05-08-2025
Rapport ferdigstilt	18-09-2025
Total tid hos DMP ¹	143 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	2 dager
Saksbehandlingstid hos DMP²	141 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	54 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	11 dager

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

³ 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
Tien-Maria Huynh	Helse Sør-Øst
Medisinsk fagekspert har bidratt med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av kabozantinib i behandlingsalgoritmen og pasientanslag. DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinsk fagekspert har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Ingrid Albert	Saksutreder	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Metodevurdering av ID2021_135

Metode

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

DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Ipsen. De regionale helseforetakene har oppnevnt en medisinsk fagekspert til oppdraget om metodevurdering, som har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av kabozantinib i behandlingsalgoritmen og pasientanslag.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2021_135: Kabozantinib (Cabometyx) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med lokalt avansert eller metastatisk differensiert tyreoideakarsinom (DTC), som er refraktære eller ikke kvalifisert for behandling med radioaktivt jod (RAI) og har progrediert under eller etter tidligere systemisk behandling Oppdatert bestilling, Bestillerforum for nye metoder 17-03-2025: En metodevurdering, uten en helseøkonomisk analyse, basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, gjennomføres av Direktoratet for medisinske produkter. Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF. Opprinnelig bestilling, Bestillerforum for nye metoder 22-11-2021: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for kabozantinib (Cabometyx) til behandling av pasienter som er 12 år eller eldre med lokalavansert, eller metastatisk, differensiert skjoldbruskkjertelkreft som er refraktær eller ikke kvalifisert for radioaktivt jod og har progrediert under eller etter VEGFR-rettet behandling. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
Legemiddelfirma	Ipsen
Preparat	Cabometyx
Virkestoff	Kabozantinib
ATC-kode	L01E X07
Aktuell indikasjon	Som monoterapi ved behandling av lokalt avansert eller metastatisk differensiert tyreoideakarsinom (DTC) hos voksne, som er refraktære eller ikke kvalifisert for behandling med radioaktivt jod og har progrediert under eller etter tidligere systemisk behandling.
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	- Som monoterapi ved behandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC) i førstelinje hos voksne. Nye metoder ID2017_096. Besluttet ikke innført. - Som monoterapi ved behandling av RCC hos voksne etter tidligere vaskulær endotelvektsfaktor (VEGF)-rettet behandling. Nye metoder ID2017_046. Innført. - I kombinasjon med nivolumab som førstelinjebehandling hos voksne med avansert RCC. Nye metoder ID2020_105. Innført.

	- Som monoterapi ved behandling av hepatocellulært karsinom (HCC) hos voksne etter tidligere sorafenibbehandling. Nye metoder ID2018_042. Metodevurdering pågår. Innført som off-label behandling av pasienter med osteosarkom som ikke er tilgjengelig for kirurgi eller annen lokalbehandling med kurativt siktemål og som har fullført minst en linje med standard kjemoterapi. Nye metoder ID2024_041. - For behandling av voksne med lokalt avansert/ikke-opererbare eller metastatiske, godt differensierte ekstrapankreatiske og pankreatiske nevroendokrine svulster som har utviklet seg etter minst én tidligere systemisk behandling (unntatt somatostatinanaloger). Nye metoder ID2025_048, anmodningen skal etter planen legges frem på Bestillerforums møte 22-09-2025.
Virkningsmekanisme	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	60 mg tabletter, 1 gang daglig. Behandlingen bør fortsette så lenge pasienten har klinisk nytte eller til uakseptabel toksisitet oppstår.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☐ Nei ☒
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene som inngår i kostnadssammenstillingen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme av prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF.

Sykdom

Lokalavansert eller metastatisk DTC	
Om sykdommen	Kreft i skjoldbruskkjertelen er en sjelden kreftform. Denne krefttypen gir få symptomer, og kuler eller knuter i skjoldbruskkjertelen kan være første tegn på kreftsykdom. Svulstene inneides histologisk i ulike typer med implikasjoner for sykdomsforløp og prognose. Differensiert thyroideakarsinom (DTC) er den vanligste typen av skjoldbruskkjertelkreft, og utgjør >90 % av det totale antall tilfeller. DTC har tre undergrupper med ulikt sykdomsforløp og ulik prognose. Papillært thyroideakarsinom (PTC) utgjør cirka 80-85 % av alle tilfellene av DTC, follikulært thyroideakarsinom (FTC) cirka 10-15 % og Hürthlecelle karsinom cirka 3%. Skjoldbruskkjertelkreft generelt har god prognose og for majoriteten av pasientene vil kirurgisk behandling være helbredende. 5-års relativ overlevelse var om lag 92 % for menn og 96 % for kvinner diagnostisert med skjoldbruskkjertelkreft i Norge i perioden 2020-2024. Prognosen er dårligere ved metastatisk kreft, med 5-års relativ overlevelse i samme tidsperiode på 72 % og 62 % for hhv. menn og kvinner. (1)

	Pasientpopulasjonen som omfattes av denne metodevurderingen er pasienter med lokalavansert eller metastatisk DTC som er refraktær eller ikke kvalifisert for behandling med radioaktivt jod (RAI) og som har progrediert under eller etter tidligere systemisk behandling.
Pasientgrunnlag i Norge	I 2024 ble det diagnostisert 489 nye tilfeller av kreft i skjoldbruskkjertelen i Norge. Sykdommen rammer flere kvinner enn menn, og i 2024 var det 335 kvinner og 154 menn som fikk diagnosen (2). Median alder ved diagnose i perioden 2020-2024 var 55 år (1). Majoriteten av alle tilfeller av skjoldbruskkjertelkreft er DTC (>90 %). Ipsen oppgir at 25-30 % av disse har lokalavansert/metastatisk sykdom, og at 1/3 av disse igjen er refraktære mot RAI. En norsk fagekspert som Ipsen har konsultert, anslår at det i Norge vil være om lag 10 nye pasienter årlig som omfattes av indikasjonen for kabozantinib. Den medisinske fageksperten rekruttert til metodevurderingen, anslår at 3-7 pasienter årlig vil motta behandling med kabozantinib dersom metoden innføres.
Behandling i norsk klinisk praksis	Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer for kreft i skjoldbruskkjertelen, sist faglig oppdatert i 2017 (3). Avhengig av sykdommens stadium kan kreft i skjoldbruskkjertelen behandles med kirurgi, TSH-suppresjon (medikamentell tyroksinbehandling for å undertrykke tyreoidestimulerende hormon og vekst av skjoldbruskkjertel), radioaktivt jod og utvendig strålebehandling. Hos 75-80 % av pasientene vil den kirurgiske behandlingen være helbredende. Ved metastatisk sykdom og radiojodresistens anbefales aktiv overvåkning, lokal behandling (palliativ kirurgi, strålebehandling) og/eller medikamentell kreftbehandling, avhengig av symptomer og sykdomsbyrde. Tyrosinkinasehemmerene lenvatinib og sorafenib har indikasjon ved radiojodresistent DTC. Handlingsprogrammet (fra 2017) angir at det ennå ikke er avklart hvilket som er det foretrukne legemidlet i førstelinje systemisk behandling, men oppgir at det foreløpig praktiseres lenvatinib i 1. linje, sorafenib i 2. linje (eller lenvatinib om dette ikke ble brukt i 1.linje) og vandetanib (off-label) i 3. linje. Ved RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft tidligere behandlet med lenvatinib og/eller sorafenib er målrettet behandling med selperkatinib (ID2020_077) et alternativ. Dette gjelder imidlertid kun et mindretall av pasientene, anslagsvis 5-10 % av DTC-pasienter, i følge den rekrutterte medisinske fageksperten. Målrettet behandling med entrekatinib (ID2019_119) er tilgjengelig ved NTRK-genfusjon og lokalavansert/metastatisk sykdom, men også dette er kun aktuelt for en liten andel av pasientene.
Plassering av kabozantinib i behandlingsalgoritmen	Kabozantinib forventes brukt i henhold til godkjent indikasjon, hos pasienter som er refraktære eller ikke kvalifisert for behandling med RAI og som har progrediert under eller etter tidligere systemisk behandling. ESMO Clinical Practice Guideline fra 2022 oppgir at optimal behandlingssekvens ikke kan fastslås basert på tilgjengelig evidens, og at både lenvatinib og kabozantinib er aktuelle andrelinjebehandlinger etter behandling med sorafenib i første linje (4). Dette er begrunnet i at effekten av lenvatinib har blitt testet både i kabozantinib-naive pasienter og pasienter tidligere behandlet med en multikinase-inhibitor (inkludert sorafenib), med PFS-gevinst observert i begge subgrupper. Den medisinske fageksperten angir at lenvatinib foretrekkes som førstelinjebehandling i norsk klinisk praksis (som angitt i Handlingsprogrammet), og at kabozantinib sannsynligvis vil foretrekkes i andrelinje og dermed forskyve behandling med sorafenib til en senere linje. Fageksperten viser til at dette også støttes av nylig oppdaterte retningslinjer fra American Thyroid Association, som anbefaler lenvatinib i første behandlingslinje for majoriteten av pasientene.

	På bakgrunn av ovenstående, fremstår det for DMP som at relevant komparator i norsk klinisk praksis kan antas å være sorafenib for majoriteten av pasientene, men at andre relevante alternativer er lenvatinib (dersom sorafenib ble gitt i første linje) og ingen aktiv behandling (for pasienter som både har mottatt behandling med lenvatinib og sorafenib eller vurderes uegnet for et av preparatene). DMP anser det relevant for metodevurderingen å inkludere kostnader forbundet med behandling med både sorafenib og lenvatinib i en kostnadssammenstilling med kabozantinib.
--	--

DMPs vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

Nytte

Hovedstudien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen er en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, multisenter, fase 3 studie; COSMIC-311. Pasienter med lokalavansert eller metastatisk DTC tidligere behandlet med lenvatinib eller sorafenib, som hadde progrediert under/etter minst en og inntil to tidligere behandlinger med VEGFR-rettet behandling (inkludert, men ikke begrenset til lenvatinib eller sorafenib) og som var refraktære eller ikke kvalifisert for behandling med RAI, ble randomisert 2:1 til behandling med kabozantinib eller placebo. Standard støttebehandling (BSC) ble i tillegg gitt i begge behandlingsarmer.

Det ble observert en klinisk relevant og statistisk signifikant forlenget PFS for pasienter randomisert til kabozantinib sammenlignet med placebo, både ved primæranalysen (n=187) og oppdatert analyse (n=258). Ved den oppdaterte analysen i full ITT-populasjon (median 10 måneders oppfølgingstid) var median PFS 11 måneder (96 % KI: 7,4-13,8) i kabozantinibarmen, sammenlignet med 1,9 måneder (96 % KI: 1,9-3,7) i placeboarmen. Hazard ratio 0,22 (96 % KI: 0,15-0,32). Subgruppeanalyser var ikke styrkeberegnet for å kunne påvise forskjeller i behandlingseffekt, men en PFS-gevinst til fordel for kabozantinib ble observert i alle analyserte subgrupper, uavhengig av tidligere behandling med lenvatinib, sorafenib eller begge.

Analyser av totaloverlevelse konfunderes av at behandlingsbytte fra placebo til kabozantinib var tillatt ved sykdomsprogresjon. Totalt 45 % av pasientene randomisert til placebo mottok behandling med kabozantinib. Ved det første datakuttet (median 6 måneders oppfølging, n=187) var det en numerisk, men ikke statistisk signifikant, forskjell i andel døde pasienter i hver av behandlingsarmene (14 % i kabozantinibarmen mot 23 % i placeboarmen, HR 0,54 (95 % KI: 0,27-1,11)). Ved den oppdaterte analysen (median 10 måneders oppfølging, n=258) var andelen døde omtrent lik i de to armene (22 % vs. 24 %), og HR var 0,76 (95 % KI: 0,45-1,31)).

Sikkerhetsprofilen for kabozantinib i COSMIC-311 var konsistent med tidligere studier, og ingen nye sikkerhetssignaler ble plukket opp.

Studien gir informasjon om forventet effekt av kabozantinib sammenlignet med placebo (ingen aktiv behandling), som kan være et relevant sammenligningsalternativ for noen pasienter i norsk klinisk praksis. Studien gir imidlertid ikke svar på hvordan behandling med kabozantinib sammenligner med den antatt mest relevante behandlingen i norsk klinisk praksis, som er sorafenib for majoriteten av pasientene (etter lenvatinib i første linje), eventuelt lenvatinib (for de som får sorafenib i første linje). DMP kjenner ikke til at det foreligger kliniske studiedata for sorafenib i andrelinjesetting, etter bruk av lenvatinib. Den medisinske fageksperten mener at det er et klinisk behov for kabozantinib, og fremhever at sorafenib i andrelinje erfaringsmessig har kortvarig effekt og stor bivirkningsbyrde. Fageksperten oppgir at også behandling med

lenvatinib kan begrenses av manglende respons/resistensutvikling og/eller alvorlige bivirkninger, men fremholder at det er stor variasjon i pasientgruppen. Pasientene kan potensielt leve i mange år med sykdommen, og fageksperten peker på at utvidede muligheter for sykdomskontroll over tid har betydning i symptomlindrende øyemed og med tanke på livskvalitet.

Ressursbruk

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med kabozantinib er om lag 51 700 NOK. Til sammenligning er legemiddelkostnaden for en måneds behandling om lag 32 300 NOK for sorafenib, og 50 400 NOK for lenvatinib, basert på maksimal AUP uten moms. Alle legemidlene gis så lenge pasientene har klinisk nytte av behandlingen, eller til uakseptabel toksisitet. Legemiddelkostnader basert på konfidensielle priser vil fremkomme av prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF.

Alvorlighet

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har utført en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse, og har ikke benyttet en kvantitativ metode for å estimere alvorlighetsgraden av aktuell tilstand for pasienter som behandles med dagens standardbehandling.

Statens Legemiddelverk (nå DMP) har tidligere estimert at progressiv, lokalt avansert eller metastaserende RAI-refraktær DTC i en pasientpopulasjon behandlet med sorafenib i førstelinje har et absolutt prognosetap på om lag 16 QALY, med utgangspunkt i en gjennomsnittsalder på 63 år (5). Dette kan ikke nødvendigvis overføres direkte til pasientpopulasjonen omfattet av denne metodevurderingen, da både alder og prognose kan være ulik i senere behandlingslinjer, men kan indikere nivå av alvorlighetsgrad av sykdommen.

Budsjettvirkninger

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk kabozantinib ved aktuell indikasjon vil være om lag 2 millioner NOK i det femte budsjettåret. Det er lagt til grunn at 7 pasienter årlig vil behandles med kabozantinib, at disse pasientene vil motta behandling med sorafenib dersom kabozantinib ikke innføres, og at behandlingsvarigheten vil være 1 år for begge legemidlene. Beregningene er basert på maksimal AUP med moms for alle legemidler som inngår i analysen.

Budsjettberegningene er usikre og forenklede. Dersom en eventuell innføring av kabozantinib i hovedsak kommer som tillegg til dagens behandlingsoalternativer, estimeres budsjettvirkningen likevel å være begrenset, rundt 5,4 millioner NOK årlig.

Usikkerhet

Det er positivt at studien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen er randomisert og kontrollert. Studien gir imidlertid ikke svar på hvordan behandling med kabozantinib sammenligner med annen relevant behandling i norsk klinisk praksis. Analyser av totaloverlevelse konfunderes av at behandlingsbytte fra placebo til kabozantinib var tillatt ved sykdomsprogresjon.

Utvidet informasjon

1. Klinisk evidensgrunnlag

1.1 Oversikt over relevant studie

EMA har vurdert at kabozantinib har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og har innvilget markedsføringstillatelse som monoterapi ved behandling av lokalt avansert eller metastatisk DTC hos voksne, som er refraktære eller ikke kvalifisert for behandling med radioaktivt jod og har progrediert under eller etter tidligere systemisk behandling.

Hovedstudien som ligger til grunn for EMA sin vurdering er COSMIC-311. Studien er oppsummert i tabellen under.

Tabell 1 Oversikt over hovedstudien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen

COSMIC-311	
Studie ID	NCT03690388
Design	Fase 3, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, multisenter
Studielokasjon	Global
Populasjon	Pasienter med lokalavansert eller metastatisk differensiert skjoldbruskkjertelkreft tidligere behandlet med lenvatinib eller sorafenib, som hadde progrediert under/etter minst en og inntil to tidligere behandlinger med VEGFR-rettet behandling (inkludert, men ikke begrenset til lenvatinib eller sorafenib) og som var refraktære eller ikke kvalifisert for behandling med radioaktivt jod. Randomisering ble stratifisert etter tidligere bruk av lenvatinib (ja vs. nei) og alder (≤ 65 år vs. > 65 år). N=258
Intervensjon	Kabozantinib 60 mg oralt én gang daglig (+ BSC¹). Behandling pågikk så lenge pasientene opplevde klinisk nytte, eller inntil uakseptabel toksisitet. N=170
Komparator	Placebo (+ BSC¹) N=88 Kvalifiserte pasienter randomisert til placebo kunne motta behandling med kabozantinib ved bekreftet progressiv sykdom, vurdert av en blindet, uavhengig radiologisk bedømmelseskomité (BIRC).
Primære endepunkter	Progresjonsfri overlevelse (PFS) i ITT-populasjonen Objektiv responsrate (ORR) hos de første 100 randomiserte pasientene Vurdert av BIRC ifølge RECIST 1.1. Tumorvurderinger ble utført hver 8. uke etter randomisering under de første 12 månedene av studien, deretter hver 12. uke.
Viktige sekundære endepunkter	Totaloverlevelse (OS)

Observasjonstid	Median oppfølgingstid ved primæranalysen (datakutt august 2020) var 6,2 måneder for ITT (8,9 for OITT ²) Median oppfølgingstid ved siste analyse (datakutt februar 2021) var 10,1 måneder for ITT (intervall 0,2-23,4 måneder)
Datakutt	19. august 2020 8. februar 2021

1) BSC; *Best supportive care*, standard støttebehandling

2) OITT; ITT blant de 100 første randomiserte pasienter

1.2 Resultater

Primæranalysen for PFS inkluderte 187 randomiserte pasienter, hvorav 125 fikk kabozantinib og 62 fikk placebo. Demografi og sykdomskarakteristikker ved baseline var generelt sett balansert for begge behandlingsgruppene. Medianalderen var 66 år (variasjon 32-85 år), 51 % var ≥65 års alder, 13 % var ≥75 års alder. Flesteparten av pasientene var hvite (70 %), 18 % av pasientene var asiatiske og 55 % var kvinner. Histologisk hadde 55 % en bekreftet papillær tyreoideakarsinomdiagnose, 48 % hadde follikulært tyreoideakarsinom, inkludert 17 % pasienter med Hürthle-cellekreft i tyreoidea. Metastaser ble funnet hos 95 % av pasientene: i lungene hos 68 %, lymfeknutene hos 67 %, skjelett hos 29 %, pleura hos 18 % og lever hos 15 %. Fem pasienter hadde ikke fått RAI tidligere fordi slik behandling ble vurdert som uegnet for pasienten, 63 % hadde fått lenvatinib tidligere, 60 % hadde fått sorafenib tidligere og 23 % hadde fått både sorafenib og lenvatinib. Baseline ECOG-funksjonsstatus var 0 (48 %) eller 1 (52 %).

Det foreligger også en oppdatert analyse som inkluderer flere pasienter (refereres til som full ITT); 258 pasienter totalt, 170 randomisert til kabozantinib og 88 til placebo.

1.2.1 Effekt

Resultatene av primæranalysen (datakutt 19. august 2020, n=187, median oppfølging i 6,2 måneder) og den oppdaterte analysen (datakutt 8. februar 2021, n=258, median oppfølging i 10,1 måneder) er presentert i tabellen under.

Tabell 2: Effekteresultater fra COSMIC-311 (Kilde: Preparatomtale)

	Primæranalyse ¹ (ITT)		Oppdatert analyse ² (Full ITT)	
	CABOMETYX (n = 125)	Placebo (n = 62)	CABOMETYX (n = 170)	Placebo (n = 88)
Progresjonsfri overlevelse*				
Antall hendelser, (%)	31 (25)	43 (69)	62 (36)	69 (78)
Progressiv sykdom	25 (20)	41 (66)	50 (29)	65 (74)
Død	6 (4,8)	2 (3,2)	12 (7,1)	4 (4,5)
Median PFS i måneder (96 % KI)	NE (5,7, NE)	1,9 (1,8, 3,6)	11,0 (7,4, 13,8)	1,9 (1,9, 3,7)
Hasard ratio (96 % KI) ³	0,22 (0,13, 0,36)		0,22 (0,15, 0,32)	
p-verdi ⁴	< 0,0001			
Total overlevelse				
Hendelser, n (%)	17 (14)	14 (23)	37 (22)	21 (24)
Hasard ratio ³ (95 % KI)	0,54 (0,27, 1,11)		0,76 (0,45, 1,31)	
	Primæranalyse ¹			
Objektiv responsrate (ORR) ⁵				
	CABOMETYX (n = 67)		Placebo (n = 33)	
Samlet respons, (%)	10 (15)		0 (0)	
Komplett respons	0		0	
Delvis respons	10 (15)		0	
Stabil sykdom	46 (69)		14 (42)	
Progressiv sykdom	4 (6)		18 (55)	

* Primæranalysen av PFS inkluderte sensurering ved ny antikreftbehandling. Resultater for PFS med og uten sensurering for ny antikreftbehandling var konsistente.

KI, konfidensintervall; NE, ikke evaluerbart

¹ Cut-off-datoen til primæranalysen er 19. august 2020.

² Cut-off-datoen til sekundæranalysen er 8. februar 2021.

³ Estimert ved å bruke Cox proporsjonal hasardmodell.

⁴ Log-rank-test stratifisert etter tidligere bruk av lenvatinib (ja vs. nei) og alder (≤ 65 år vs. > 65 år) som stratifiseringsfaktorer (per IXRS-data).

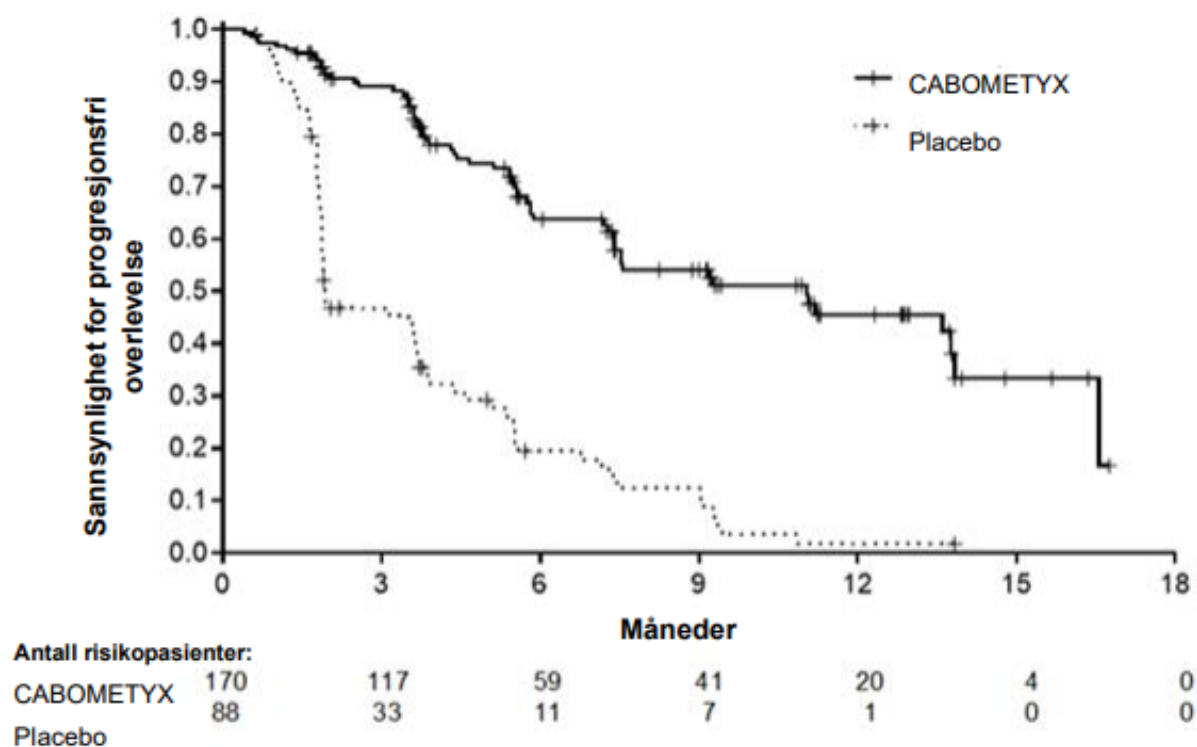
⁵ Basert på de første 100 pasientene inkludert i studien med median oppfølgingstid på 8,9 måneder, n = 67 i CABOMETYX-gruppen og n = 33 i placebogruppen. Forbedringen i ORR var ikke statistisk signifikant.

Studien viste en numerisk, men ikke statistisk signifikant, forbedring til fordel for kabozantinib, i det ene primære endepunktet *ORR hos de første 100 randomiserte pasientene*: 15 % (10 av 67) i kabozantinib-armen vs. 0 % (0 av 33) i placeboarmen.

Progresjonsfri overlevelse

Det ble observert en signifikant forlenget PFS for pasienter randomisert til kabozantinib sammenlignet med placebo, både ved primæranalysen (n=187) og oppdatert analyse (n=258). Ved den oppdaterte analysen i full ITT-populasjon (se Figur 2) var median PFS 11 måneder (96 % KI: 7,4-13,8) i kabozantinibarmen, sammenlignet med 1,9 måneder (96 % KI: 1,9-3,7) i placeboarmen. Hazard ratio 0,22 (96 % KI: 0,15-0,32).

Subgruppeanalyser var ikke styrkeberegnet for å kunne påvise forskjeller i behandlingseffekt, men det fremheves at en PFS-gevinst til fordel for kabozantinib ble observert i alle analyserte subgrupper (ITT-populasjon, datakutt august 2020), uavhengig av tidligere behandling med lenvatinib, sorafenib eller begge.



Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for PFS i COSMIC-311, oppdatert analyse (datakutt februar 2021), n=258 (Kilde: Preparatomtale)

Totaloverlevelse

Ved det første datakuttet var det en numerisk, men ikke statistisk signifikant, forskjell i andel døde pasienter i hver av behandlingsarmene (14 % i kabozantinibarmen mot 23 % i placeboarmen, HR 0,54 (95 % KI: 0,27-1,11)). Ved den oppdaterte analysen (full ITT) var andelen døde omtrent lik i de to armene (22 % vs. 24 %), og HR var 0,76 (95 % KI: 0,45-1,31)). Overlevelsesanalysen konfunderes av at behandlingsbytte fra placebo til kabozantinib var tillatt ved sykdomsprogresjon. Totalt 45 % av pasientene randomisert til placebo mottok behandling med kabozantinib.

1.2.2 Sikkerhet

Sikkerhetsprofilen for kabozantinib i COSMIC-311 var konsistent med tidligere studier, og ingen nye sikkerhetssignaler ble plukket opp. De vanligste alvorlige bivirkningene (forekomst ≥ 1 %) var diaré, pleuraeffusjon, pneumoni, lungeemboli, hypertensjon, anemi, dyp venetrombose, hypokalsemi, kjeveosteonekrose, smerter, palmar-plantar erytrodysestesisyndrom, oppkast og nedsatt nyrefunksjon. Ved den oppdaterte analysen, hadde 5,9 % i kabozantinibarmen avsluttet behandling grunnet bivirkninger.

2. Økonomi

2.1 Legemiddelkostnader

DMP har oppsummert legemiddelkostnader forbundet med behandling med kabozantinib, sorafenib og lenvatinib. Alle legemidlene gis så lenge pasientene har klinisk nytte av behandlingen, eller til uakseptabel toksisitet. Den medisinske fageksperten oppgir at det er stor heterogenitet i pasientgruppen og utfordrende å anslå gjennomsnittlig behandlingsvarighet i norsk klinisk praksis for dagens tilgjengelige behandlinger, eller forventet behandlingsvarighet for kabozantinib. DMP har derfor sammenlignet måneds- og årskostnader.

Det foreligger konfidensielle, rabatterte priser på flere av legemidlene som inngår i kostnadssammenstillingen. Kostnader basert på disse vil fremkomme av prisnotat fra Sykehusinnkjøp RHF.

Tabell 3: Pakninger og priser, relevante legemidler

Preparat (virkestoff)	Form, styrke, antall	Maksimal AUP, uten moms	Maksimal AUP, med moms
Cabometyx (kabozantinib)	Tablett, 60 mg, 30 stk.	50 923,6	63 654,5
Nexavar (sorafenib)	Tablett, 200 mg, 112 stk.	29 671,76	37 089,7
Lenvima (lenvatinib)	Kapsel, 10 mg, 30 stk	16 559,52	20 699,4
	Kapsel, 4 mg, 30 stk	16 559,52	20 699,4

Tabell 4: Månedskostnader og årskostnader forbundet med behandling med relevante legemidler

Preparat (virkestoff)	Dosering	Månedskostnad, maksimal AUP uten moms	Årskostnad, maksimal AUP uten moms
Cabometyx (kabozantinib)	1 tablett a 60 mg, 1 gang daglig, så lenge pasientene har klinisk nytte eller til uakseptabel toksisitet.	51 665	619 978
Nexavar (sorafenib)	400 mg (2 tabletter à 200 mg) 2 ganger daglig, dvs. totalt 800 mg daglig. Behandlingen bør fortsette så lenge klinisk nytte observeres, eller til uakseptable bivirkninger opptrer.	32 254	387 047
Lenvima (lenvatinib)	24 mg (2 kapsler à 10 mg og 1 kapsel à 4 mg) 1 gang daglig. Behandlingen skal fortsette så lenge klinisk effekt foreligger. Bivirkninger kan kreve doseringsopphold, dosejustering eller seponering. Døgndosen skal tilpasses etter behov basert på behandlingsplanen for dosering/toksisitet.	50 402	604 820

2.2 Budsjettkonsekvenser

Ipsen anslår, basert på kommunikasjon med en norsk kliniker, at det i Norge vil være om lag 10 nye pasienter årlig aktuell for behandling med kabozantinib innenfor gjeldende bruksområde. Den medisinske fageksperten rekruttert til metodevurderingen, anslår at 3-7 pasienter årlig vil motta behandling med kabozantinib dersom metoden innføres.

DMP legger i budsjettberegningen til grunn at 7 pasienter årlig vil behandles med kabozantinib, noe som er omtrent halvparten av antallet lagt til grunn i metodevurderingen av lenvatinib i tidligere linje (15 årlig).

I budsjettberegningene har DMP antatt at kabozantinib vil fortrenge behandling med sorafenib, og har derfor trukket fra kostnader for sorafenib. Dersom en eventuell innføring av kabozantinib fortrenger behandling med lenvatinib for enkelte pasienter, vil budsjettkonsekvensene bli noe lavere enn estimert.

Behandlingsvarighet med kabozantinib i norsk klinisk praksis er ikke kjent. Kabozantinib gis så lenge pasienten har nytte av behandlingen eller inntil uakseptabel toksisitet. Den medisinske fageksperten mener det er rimelig å anta at behandlingsvarighet i norsk klinisk praksis ikke vil skille seg vesentlig fra median PFS observert i den kliniske studien, som var 11 måneder. DMP har som en forenkling lagt til grunn et års behandlingsvarighet både for kabozantinib og sorafenib i budsjettberegningene.

I budsjettberegningene benyttes maksimal AUP inkludert moms.

Tabell 5: Antall pasienter DMP har lagt til grunn at årlig vil motta behandling de første fem årene etter en eventuell innføring

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall pasienter som vil behandles med kabozantinib, dersom kabozantinib blir innført	7	7	7	7	7
Antall pasienter som vil behandles med sorafenib, dersom kabozantinib blir innført	0	0	0	0	0
Antall pasienter som vil bli behandlet med sorafenib, dersom kabozantinib <i>ikke</i> blir innført	7	7	7	7	7

Tabell 6: Legemiddelutgifter per pasient, per år etter oppstart på behandling. Maksimal AUP inkludert moms.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Kabozantinib	774 973	0	0	0	0
Sorafenib	483 809	0	0	0	0

Tabell 7: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Kabozantinib blir innført	5 424 808	5 424 808	5 424 808	5 424 808	5 424 808
Kabozantinib blir <i>ikke</i> innført	3 386 661	3 386 661	3 386 661	3 386 661	3 386 661
Budsjettvirkning av anbefaling	2 038 146	2 038 146	2 038 146	2 038 146	2 038 146

Referanser

1. Cancer Registry of Norway. Norwegian Institute of Public Health. Cancer in Norway 2024- Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway, Oslo. 2025.
2. Kreftregisteret. Statistikkbank [Available from: https://sb.kreftregisteret.no/?sub=incidence_table&lang=no.
3. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med thyroideakreft [nettdokument]. Oslo: Helsedirektoratet (siste faglige endring 30. juni 2017). [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/thyroideakreft-skjoldbruskkjertelkreft-handlingsprogram>
4. S. Filetti, C. Durante, D. M. Hartl, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer. Ann Oncol. 2022;33(7):674-84.
5. Statens Legemiddelverk. ID2018_073 Lenvatinib (Lenvima) ved skjoldbruskkjertelkreft - oppdatering av metodevurdering (ID2017_058) 2019 [Available from: https://www.nyemetoder.no/4ace80/siteassets/documents/rapporter/lenvatinib-lenvima_id2018_073---hurtigmatodevurdering-002.pdf.

Vedlegg 1: Innspill fra medisinsk fagekspert rekruttert til oppdraget

De regionale helseforetakene har oppnevnt en medisinsk fagekspert til oppdraget om metodevurdering. Fageksperten har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av kabozantinib i behandlingsalgoritmen og pasientanslag. DMP har benyttet disse innspillene i sine vurderinger gjennom rapporten.

Den medisinske fageksperten har i tillegg fått mulighet til å levere et 1-2 siders innspill til metodevurderingen.

Det foreligger ingen ytterligere innspill fra den medisinske fageksperten utover det som fremgår av rapporten.

Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent

Ipsen har fått mulighet til å levere en 1-2 siders kommentar som vedlegges rapporten og følger saken, men har valgt å avstå fra å gi en slik kommentar i denne saken.

