

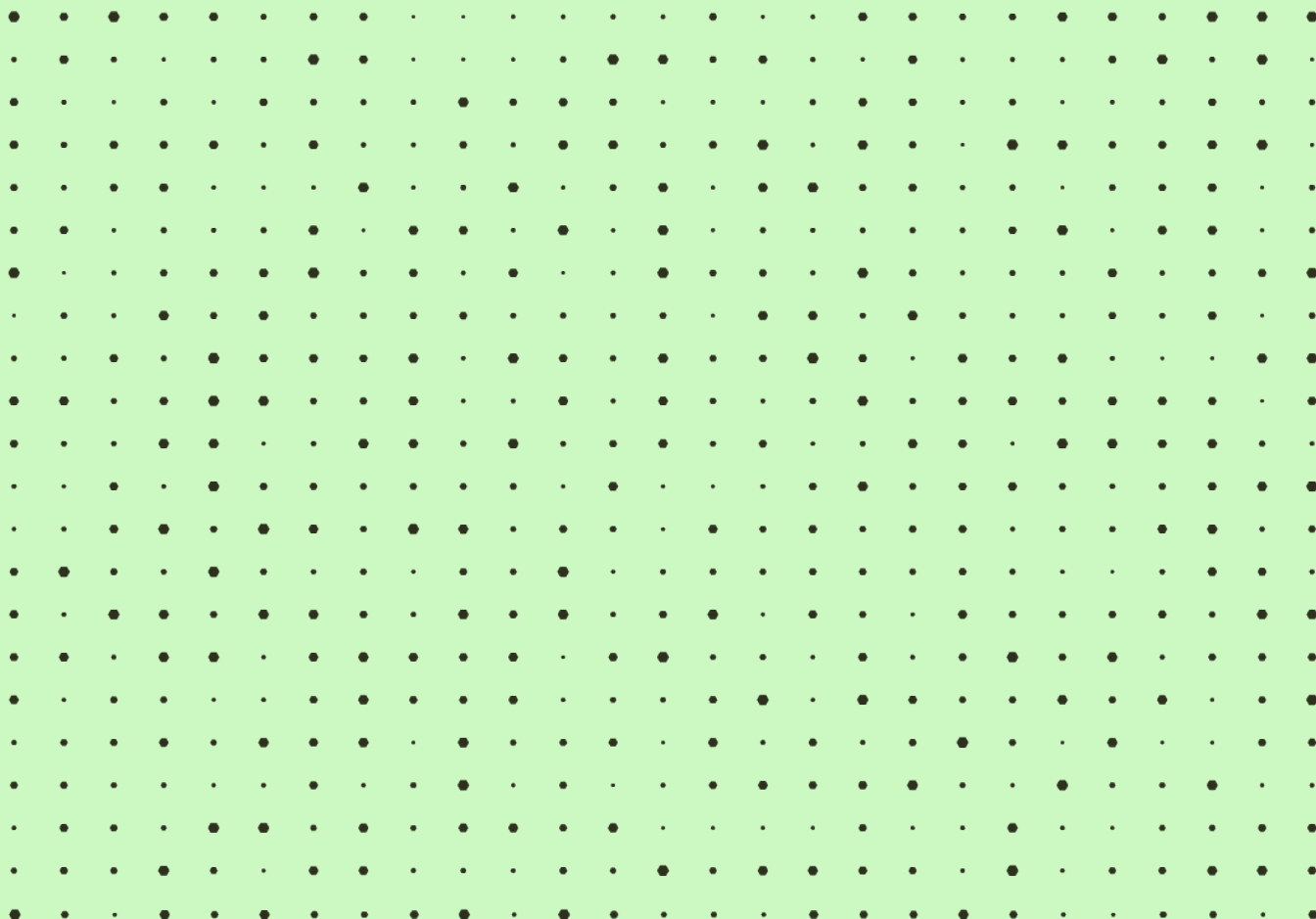
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Kabozantinib (Cabometyx)

Som monoterapi til behandling av hepatocellulært karsinom (HCC) hos voksne som tidligere har blitt behandlet med sorafenib

ID2018_042

07.10.2025



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	1
Innholdsfortegnelse	3
Logg	4
Metodevurdering av ID2018_042	6
Metode	6
Sykdom	7
DMPs vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden.....	8
Utvidet informasjon	12
1. Klinisk evidensgrunnlag	12
1.1 Oversikt over relevant studie.....	12
1.2 Resultater	12
1.2.1 Effekt	13
1.2.2 Livskvalitet.....	15
1.2.3 Sikkerhet	15
2. Økonomi	17
2.1 Legemiddelkostnader	17
2.2 Budsjettkonsekvenser	17
Referanser	19
Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	20
Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent.....	21

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	14-11-2018
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	11-06-2018
Dokumentasjon mottatt hos DMP	30-06-2025
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	04-07-2025
Saken tildelt saksutreder(e)	04-08-2025
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	13-08-2025
Rapport ferdigstilt	07-10-2025
Total tid hos DMP ¹	99 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	6 dager
Saksbehandlingstid hos DMP²	93 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	4 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	35 dager

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrullet 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
Are Korsnes Kristensen	Helse Midt-Norge RHF
Arne Westgaard	Helse Sør-øst RHF
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
Maria Almlöf	Saksutreder	Seniorrådgiver
Ingrid Albert	Kvalitetssikring	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Metodevurdering av ID2018_042

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 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 IPSEN AB. De regionale helseforetakene har oppnevnt to medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av virkestoff i behandlingsalgoritmen, pasientanslag og overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2018_042: Hurtig metodevurdering ⁴ gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for kabozantinib (cabometyx) som monoterapi til behandling av hepatocellulært karsinom (HCC) hos voksne som tidligere har blitt behandlet med sorafenib.
Legemiddelfirma	Ipsen (institut Produits Synthèse (IPSEN) AB)
Preparat	Cabometyx
Virkestoff	Kabozantinib
ATC-kode	L01XE26
Aktuell indikasjon	CABOMETYX er indisert som monoterapi til behandling av hepatocellulært karsinom (HCC) hos voksne som tidligere har blitt behandlet med sorafenib.
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	ID2017_046: Til behandling av avansert nyrecellekarsinom etter tidligere VEGF-rettet behandling. Innført. ID2017_096: Til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom. Ikke innført. ID2020_105: I kombinasjon med nivolumab (Opdivo) til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom. Innført. ID2021_135: 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. Metodevurdering ferdigstilt. ID2024_041: 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. Innført.

⁴ Oppdraget ble bestilt i 2018 uten spesifisering av nivå på metodevurderingen.

	ID2025_048: 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 Det er bestilt en metodevurdering og DMP venter på dokumentasjon fra firma.
Virkningsmekanisme	Kabozantinib er en reseptotyrosinkinasehemmer (TKI) som hemmer flere kinaser inkludert VEGFR2 (KDR), RET, MET, AXL. Disse er involvert i tumorvekst, angiogenese og kreftcelleinnvekst eller metastasering.
Dosering	60 mg tablett én gang daglig så lenge pasienten har klinisk nytte av behandlingen, eller til det oppstår uakseptabel toksisitet. De norske medisinske fagekspertene anfører at i norsk klinisk praksis vil behandling gis inntil progresjon eller uakseptabel toksisitet.
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

Hepatocellulært karsinom, HCC	
Om sykdommen	HCC er en aggressiv kreftform som oppstår i veldifferensierte hepatocytter, og er den vanligste formen for primær leverkreft (ca. 80-90 %). Nesten alle pasientene har forutgående kronisk leversykdom og cirrhose. Prognosen ved HCC er dårlig, med 5-års overlevelse på omtrent 20 %.
Pasientgrunnlag i Norge	Det meldes årlig omtrent 350 – 400 nye tilfeller av primær leverkreft i Norge (alle stadier), hvorav omtrent 2/3 er menn. De medisinske fagekspertene som er rekruttert til oppdraget, påpeker at få av disse vil komme videre til systemisk andre- eller tredjelinjesbehandling, og sann sett være aktuelle for behandling med kabozantinib. De anslår at mellom 5-20 pasienter årlig kan være aktuelle for behandling med kabozantinib dersom metoden blir innført.
Behandling i norsk klinisk praksis	Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer for HCC, senest oppdatert i 2024 (1). Systemisk behandling kan være aktuelt for pasienter med lokalavansert, ikke-operabel sykdom som ikke kan motta kurativ eller lokoregional behandling. Både effekt av - og toleranse for - systemisk behandling vil avhenge av at pasienten har bevart leverfunksjon, god allmenntilstand og funksjonsklasse (ECOG). Kombinasjons-immunterapi (PD(L)-1 hemmer) i form av atezolizumab i kombinasjon med bevacizumab, og durvalumab i kombinasjon med CTLA4-hemmeren tremelimumab, er nylig godkjent av Beslutningsforum til bruk i førstelinje for inoperabel HCC, og anbefales dersom det ikke foreligger kontraindikasjoner. Durvalumab som monoterapi, lenvatinib og sorafenib er alternativer til førstelinjebehandling dersom pasienten ikke er egnet for kombinasjonsimmunterapi. For pasienter som mottar immunterapi i første linje og senere blir aktuelle for andrelinjebehandling, vurderes tyrosinkinasehemmere (TKI) i følgende rekkefølge; lenvatinib, sorafenib og regorafenib. Lenvatinib vurderes gjerne som mest effektivt og

	minst toksisk av disse, og foretrekkes derfor i økende grad, men de ulike bivirkningsprofilene kommer i betraktning i valget mellom de ulike TKI. En oversikt over aktuelle systemiske behandlinger ved HCC er vist i Figur 1. Beslutningsforum har nylig besluttet at ramucirumab ikke skal benyttes til behandling av leverkreft. Metodevurderingen er avbestilt fordi leverandør ikke har levert nødvendig dokumentasjon. Figur 1. Oversikt over aktuell systemisk tumorrettet behandling ved HCC.
Plassering av kabozantinib i behandlingsalgoritmen	Ifølge de medisinske fagekspertene rekruttert til oppdraget, er kabozantinib mest aktuell som behandlingsalternativ i tredje behandlingslinje (etter immunterapi og lenvatinib/sorafenib). I denne sammenheng anses kabozantinib sidestilt med regorafenib. For pasienter som ikke kan få immunterapi, kan kabozantinib vurderes i andre linje (etter lenvatinib/sorafenib). Vurderingen vil være individuell og hensynta alternativenes ulike effekt- og bivirkningsprofiler. Kabozantinib kan først og fremst være et alternativ til regorafenib, mer sjeldent et alternativ til lenvatinib eller sorafenib, ut fra en vurdering av sikkerhetsprofilen, som skiller seg noe mellom de ulike TKI. Totalvurderingen til de medisinske fagekspertene er, at kabozantinib er et ønsket behandlingsalternativ for pasienter som viser nytte av tyrosinkinaseinhibisjon.

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

Nytte

Effekt og sikkerhet av kabozantinib hos pasienter med HCC er evaluert i den 2:1 randomiserte, placebokontrollerte, dobbeltblinde, globale fase III studien CELESTIAL (2). Studien inkluderte 707 voksne pasienter med avansert HCC som hadde mottatt opptil to tidligere behandlingslinjer, inkludert sorafenib, og som hadde progrediert på minst én tidligere behandling. Pasientene i studien hadde relativt god leverfunksjon (Child-Pugh A) og generelt godt funksjonsnivå; ECOG-score 0 (53 %) til 1 (47 %). Median alder var 64 år, og 83 % var menn. De fleste pasientene (78 %) hadde tilstedeværelse av makroskopisk vaskulær infiltrasjon og/eller ekstrahepatisk tumorspredning. Etiologi for HCC inkluderte 38 % hepatitt B-virus (HBV), 21 % hepatitt C-virus (HCV), 40 % andre (verken HBV eller HCV).

Pasientene fikk enten kabozantinib 60 mg én gang daglig eller matchende placebo så lenge utprøver vurderte at pasienten hadde klinisk nytte av behandlingen, eller inntil uakseptabel toksisitet. To dosereduksjoner á 20 mg for toksisitet var tillatt, og 88 % av pasientene i kabozantinib-armen måtte

justere doseringen i form av dosereduksjon og/eller behandlingsavbrudd (vs. 36 % i placeboarmen), noe som korresponderte til median daglig dose kabozantinib i studien på 36 mg.

Hovedendepunktet i studien var totaloverlevelse, OS. Progresjonsfri overlevelse (PFS) og objektiv responsrate (ORR) var sekundære endepunkter. Ved interimanalyse 2 foreligger følgende hovedresultater fra studien:

- **OS:** median totaloverlevelse var 10,2 måneder i kabozantinib-armen, mot 8,0 måneder i placeboarmen, HR 0,76 (95 % KI 0,63 – 0,92).
- **PFS:** median progresjonsfri overlevelse som vurdert av utprøver var 5,2 måneder i kabozantinib-armen, mot 1,9 måneder i placeboarmen, HR 0,44 (95 % KI 0,36 – 0,52).
- **Responsrater:** ORR (objektiv responsrate) var definert som andelen pasienter med komplett eller partiell respons, bekreftet etter minst 28 dager etter responsen først ble observert. Det var ingen komplette responser. 18 pasienter (4 %) opplevde partiell respons i kabozantinib-armen, mot 1 pasient (0,4%) i placeboarmen. I kabozantinib-armen hadde 282 pasienter (60 %) stabil sykdom som beste respons, mot 78 (33 %) i placeboarmen.

På bakgrunn av påviste effektforskjeller, ble studien stanset tidlig etter anbefaling fra en uavhengig datakomité. EMA vurderte overlevelsesfordelen av kabozantinib til å være klinisk relevant for pasienter med HCC som tidligere har mottatt sorafenib, noe som ble støttet av de sekundære endepunktene.

I ettertid har immunterapi blitt introdusert til førstelinjebehandling av avansert HCC. CELESTIAL-studien er dermed ikke helt representativ for norske forhold, da de fleste aktuelle pasientene i norsk klinisk praksis kan antas å ha mottatt immunterapi tidligere, mens dette gjaldt svært få (ca. 3 %) i CELESTIAL-studien. De medisinske fagekspertene påpeker også at de fleste pasientene i studien (ca. 70 %) mottok kabozantinib som andrelinjebehandling, mens i norsk klinisk praksis er behandlingen mest aktuell i tredje behandlingslinje. Behandling senere i sykdomsforløpet pleier å gi dårligere effekt sammenlignet med behandlinger gitt tidligere. De påpeker i tillegg, at noen av de aktuelle pasientene i norsk klinisk praksis kan tenkes å ha mottatt lenvatinib (og ikke sorafenib, slik tilfelle var i CELESTIAL) før kabozantinib. Videre, at etiologien for HCC i norsk klinisk praksis er noe annerledes, i det en lavere andel enn i studien forventes å ha hepatitt B/C. Det antas at sistnevnte forskjeller ikke vil ha stor betydning for forventet effekt av kabozantinib i norsk klinisk praksis.

Kabozantinib har en relativt toksisk bivirkningsprofil, som gjenspeiles i hyppig behov for dosemodifikasjoner grunnet uønskede hendelser i CELESTIAL-studien (88 %). Median daglig dose var 36 mg, og i gjennomsnitt måtte hver pasient ha to behandlingsopphold på 9 dagers varighet grunnet bivirkninger. Observerte bivirkninger med kabozantinib i studien var omtrent som tidligere kjent for andre indikasjoner, og inkluderte diaré (46 %), hånd-fot syndrom (PPES; 46 %), fatigue (38 %), nedsatt appetitt (37 %) og kvalme (25 %). Grad 3-4 hendelser med kabozantinib skyldtes hovedsakelig PPES (17 %) og hypertensjon (16 %). Hepatisk encefalopati assosieres med den underliggende sykdommen, og ble sett hyppigere med kabozantinib (2,8 %) sammenlignet med placebo (0,8 %). De medisinske fagekspertene vurderer at toksisiteten til kabozantinib er sammenlignbar med andre TKler som er i bruk ved HCC, men anfører at det kan finnes ulikheter i forekomst og type bivirkninger mellom de aktuelle TKler som kan komme i betraktning ved valg av behandling til den enkelte pasient.

Foreliggende metode har vært vurdert i en rekke andre land som kan være relevante å sammenligne med:

- Medicinrådet gjorde en vurdering med helseøkonomisk analyse i 2019 (3), og anbefaler ikke cabozantinib som mulig standardbehandling til voksne pasienter med HCC og leverfunksjon Child-Pugh A som tidligere har mottatt sorafenib. Medicinrådet vurderte at

kabozantinib hadde negativ klinisk merverdi sammenlignet med regorafenib eller placebo for pasienter som tidligere har progrediert på henholdsvis én eller to behandlinger, inkludert sorafenib. For pasienter som ikke har tålt sorafenib, mente Medicinrådet at det ikke var et rimelig forhold mellom klinisk merverdi (ikke-dokumenterbar) og behandlingskostnader.

- I Storbritannia ble metoden vurdert som et kostnadseffektivt alternativ for behandling av avansert HCC hos pasienter som tidligere har mottatt sorafenib, og som har Child–Pugh grad A leversvikt og ECOG funksjonsstatus 0 eller 1(4).
- CADTH i Canada gjorde en vurdering med helseøkonomisk analyse i 2020 (5). De anbefaler at metoden gis refusjon dersom kostnadseffektiviteten bedres til et akseptabelt nivå. Aktuelle pasienter skal ha inoperabel, tidligere behandlet HCC og progresjon på sorafenib eller lenvatinib, Child–Pugh grad A leversvikt og ECOG funksjonsstatus 0 eller 1.

Ressursbruk

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med Cabometyx er om lag 51 700 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. Dersom en legger til grunn en behandlingsvarighet på 3,8 måneder, som var median behandlingsslengde i CELESTIAL-studien, blir totale legemiddelkostnader for et gjennomsnittlig behandlingssløp med Cabometyx ca. 196 000 NOK per pasient (udiskontert).

Til sammenligning er legemiddelkostnaden for en måneds behandling med Stivarga (regorafenib) om lag 26 000 NOK (maksimal AUP uten mva.). Det er rimelig å legge omtrent samme behandlingsvarighet til grunn, og basert på 3,8 måneders behandling, blir totale legemiddelkostnader for et gjennomsnittlig behandlingssløp med Stivarga 100 000 NOK.

Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene som inngår i kostnadssammenstillingen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Anbefalt dosering angitt i preparatomtalen er 60 mg for kabozantinib. Regorafenib doseres 160 mg én gang daglig i 3 uker, etterfulgt av 1 uke uten behandling. Begge preparatene har mulighet for dosereduksjoner for å håndtere bivirkninger. Begge behandlingene gis så lenge pasienten har klinisk nytte av behandlingen. Det legges til grunn samme behandlingsvarighet for begge produktene som i CELESTIAL-studien, hvor median behandlingsvarighet var 3,8 måneder. De medisinske fagekspertene påpeker at hos enkelte pasienter som har effekt og tåler behandlingen, kan behandlingsvarigheten være betydelig lenger.

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 HCC for pasienter som behandles med dagens standardbehandling.

Hepatocellulært karsinom vurderes å være alvorlig. HCC regnes som den nest dødligste kreftsykdommen etter pankreaskreft. I studien som dokumenterte kombinasjonsimmunterapi med durvalumab + tremelimumab til førstelinjehandling av avansert HCC (6) var 5-års overlevelse 19 % med denne kombinasjonen, noe som indikerer dårlig prognose for pasienter med inoperabel sykdom. I en tidligere metodevurdering av kombinasjonsbehandling med atezolizumab + bevacizumab til førstelinjehandling av avansert eller inoperabel HCC (7), beregnet DMP et absolutt prognosetap (APT) på ca. 16 kvalitetsjusterte leveår (QALY) for pasienter behandlet med sorafenib i første behandlingsslinje.

Budsjettvirkninger

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk kabozantinib ved behandling av inoperabel HCC vil være om lag 0,6 – 2,4 millioner NOK i det femte budsjettåret. Det er lagt til grunn at 5-20 pasienter vil behandles med kabozantinib i det femte budsjettåret, og beregningene er basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Usikkerhet

Anslaget for antall aktuelle pasienter er usikkert, og spennet i beregnede budsjettkonsekvenser på mellom 0,6 og 2,4 millioner NOK (maksimal AUP med mva.) gjenspeiler dette.

Pasientpopulasjonen i CELESTIAL-studien skiller seg noe fra antatt aktuell populasjon i norsk klinisk praksis slik beskrevet over. Betydningen forskjellene samlet sett kan ha for forventet effekt i norsk klinisk praksis er usikker. De samme usikkerhetene må i stor grad antas å gjelde for regorafenib.

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 til behandling av hepatocellulært karsinom (HCC) hos voksne som tidligere har blitt behandlet med sorafenib.

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

Tabell 1 Oversikt over hovedstudien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen

CELESTIAL	
Studie ID	NCT01908426
Design	Fase 3, randomisert (2:1), dobbeltblindet, placebokontrollert, multisenter
Studielokasjon	Global
Populasjon	Voksne pasienter med hepatocellulært karsinom (HCC) som ikke var aktuelle for behandling med kurativt siktemål, og som tidligere hadde mottatt sorafenib og opplevd progresjon på minst én tidligere behandling. Randomisering ble stratifisert etter sykdomsetiologi (HBV med eller uten HCV, HCV uten HBC, annet); geografisk region (Asia, andre); ekstrahepatisk sykdom og/eller mikrovaskulær invadering (ja, nei). N=707
Intervensjon	Kabozantinib 60 mg oralt én gang daglig. Behandling pågikk så lenge pasientene opplevde klinisk nytte, eller inntil uakseptabel toksisitet. N=470
Komparator	Placebo N=237
Primært endepunkt	Totaloverlevelse (OS) i ITT-populasjonen.
Viktige sekundære endepunkter	Progresjonsfri overlevelse (PFS) i ITT-populasjonen, utprøvervurdert Objektiv responsrate (ORR; andelen av pasienter med bekreftet komplett eller partiell respons) ,
Andre endepunkter	Sikkerhet og tolerabilitet, livskvalitet (HRQoL)
Observasjonstid	Median oppfølgingstid ved interimanalyse 2 var 22,9 måneder. Studien ble stanset tidlig for effekt etter anbefaling fra uavhengig monitoreringskomité.
Datakutt	01 Juni 2017

1.2 Resultater

Primæranalysen for OS var hendelsesdrevet og inkluderte 484 hendelser (78 % av randomiserte pasienter). Demografi og sykdomskarakteristikk ved baseline var generelt sett balansert for begge behandlingsgruppene. Medianalderen var 64 år (variasjon 22-86 år). Omtrent halvparten av pasientene var hvite (56 %), 34 % av pasientene var asiatiske og 83 % var menn. Femtise prosent (53

% av pasientene hadde ECOG funksjonsstatus (PS) 0 og 47 % hadde ECOG PS 1. Nesten alle pasientene (99 %) var Child-Pugh A, og 1 % var Child-Pugh B. Etiologi for HCC inkluderte 38 % hepatitt B-virus (HBV), 21 % hepatitt C-virus (HCV), 40 % andre (verken HBV eller HCV). Syttiåtte prosent (78 %) hadde tilstedeværelse av makroskopisk vaskulær infiltrasjon og/eller ekstrahepatisk tumorspredning 41 % hadde Alfa-fetoprotein (AFP)-nivåer ≥ 400 mikrog/l, 44 % hadde blitt behandlet med lokoregional transarteriell embolisering eller prosedyrer for infusjon av kjemoterapi, 37 % hadde fått strålebehandling før behandling med kabozantinib. Median varighet av sorafenibbehandling var 5,32 måneder. Syttito prosent (72 %) av pasientene hadde fått 1 og 28 % hadde fått 2 tidligere systemiske behandlingsregimer for avansert sykdom (8).

1.2.1 Effekt

Resultatene ved interimanalyse 2 (datakutt 01 juni 2017, median oppfølging i 22,9 måneder) er presentert i tabellen under.

Tabell 2: Effekteresultater fra CELESTIAL (Kilde: (8))

	CABOMETYX (N = 470)	Placebo (N = 237)
Total overlevelse		
Median OS (95 % KI), måneder	10,2 (9,1, 12,0)	8,0 (6,8, 9,4)
HR (95 % KI) ^{1,2}	0,76 (0,63, 0,92)	
p-verdi ¹	p = 0,0049	
Progresjonsfri overlevelse (PFS) ³		
Median PFS i måneder (95 % KI)	5,2 (4,0, 5,5)	1,9 (1,9, 1,9)
HR (95 % KI) ¹	0,44 (0,36, 0,52)	
p-verdi ¹	p < 0,0001	
Kaplan-Meier-estimer i prosent av pasienter som er hendelsesfrie etter 3 måneder		
% (95 % KI)	67,0 % (62,2 %, 71,3 %)	33,3 % (27,1 %, 39,7 %)
Objektiv responsrate n (%) ³		
Komplett respons (KR)	0	0
Partiell respons (PR)	18 (4)	1 (0,4)
ORR (KR+PR)	18 (4)	1 (0,4)
p-verdi ^{1,4}	p = 0,0086	
Stabil sykdom	282 (60)	78 (33)
Progressiv sykdom	98 (21)	131 (55)

¹ 2-sidig stratifisert log-rank test med sykdomsetiologi (HBV [med eller uten HCV], HCV [uten HBV], eller andre), geografisk region (Asia, andre regioner), og tilstedeværelse av ekstrahepatisk spredning av sykdom og/eller makrovaskulær infiltrasjon (Ja, Nei) som stratifiseringsfaktorer (i henhold til IVRS-data)

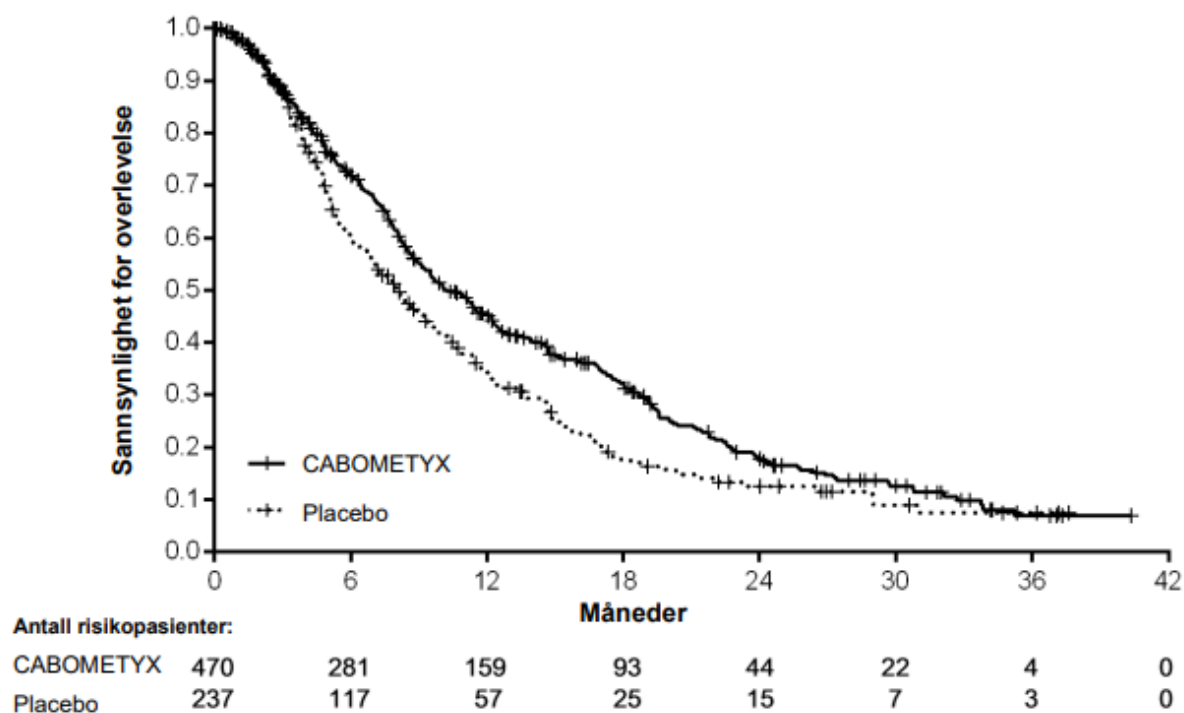
² estimert ved å bruke Cox proporsjonal hasardmodell

³ som vurdert av utprøver i henhold til RECIST 1.1

⁴ stratifisert Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test

Totaloverlevelse

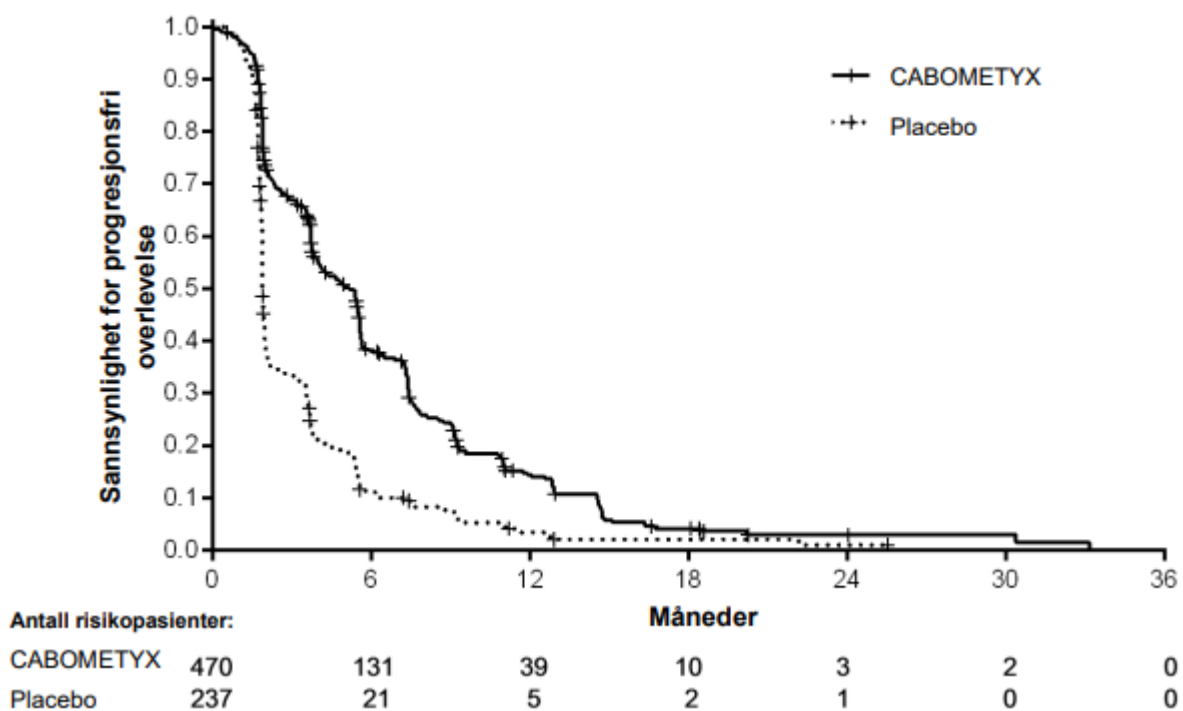
En statistisk signifikant forbedring i total overlevelse (OS) ble påvist for kabozantinib sammenlignet med placebo (Tabell 2 og Figur 2). Median OS var 10,2 måneder for kabozantinib og 8,0 måneder for placebo, Hasardratio (95 % KI) 0,76 (0,63 – 0,92).



Figur 2. Kaplan-Meierkurve for totaloverlevelse i CELESTIAL (kilde: (8))

Progresjonsfri overlevelse

Det ble observert en signifikant forlenget PFS for pasienter randomisert til kabozantinib sammenlignet med placebo. Median PFS var 5,2 måneder for kabozantinib og 1,9 måneder for placebo, hasardratio (95 % KI) 0,44 (0,36 – 0,52).



Figur 3: Kaplan-Meier-kurve for PFS i CELESTIAL (Kilde: (8)).

Subgruppeanalyser

Det ble foretatt mange subgruppeanalyser. Størrelsen og antall hendelser i subgruppene viste stor variasjon, og var ikke planlagt for å kunne vise effektforskjeller. Subgruppeanalyser viste generelt konsistent effekt på OS med HR <1 i de ulike subgruppene som hadde ≥ 20 pasienter i hver behandlingsarm. Det ble ikke observert en OS-fordel hos pasienter fra region Asia, (HR= 0,1; 95 % KI 0,68 – 1,48), pasienter med HCV (uten HBV; HR 1,11; 95 % KI 0,72 – 1,71) og hos pasienter uten ekstrahepatisk spredning og/eller makrovaskulær invasjon (HR 0,99; 95 % KI 0,59 – 1,65) (9).

1.2.2 Livskvalitet

Helserelatert livskvalitet (HRQoL) ble vurdert ved hjelp av EuroQoL EQ-5D-5L. Dette er et standardisert generisk instrument som brukes for å måle helseutfall. Fem funksjonelle dimensjoner (gange, personlig stell, vanlige gjøremål, smerte/ubehag og angst/depresjon), oppdelt i en fem-gradert skala ble besvart av studiedeltakere ved ulike tidspunkter i studien. En negativ effekt av kabozantinib versus placebo på EQ-5D- "utility index score" ble observert i løpet av de første ukene av behandlingen. Kun begrensede livsskvalitetsdata er tilgjengelige etter denne perioden (9).

1.2.3 Sikkerhet

Sikkerhetsprofilen for kabozantinib i CELESTIAL var generelt konsistent med tidligere studier, men nye bivirkninger ble observert, som hepatisk encefalopati. De vanligste bivirkningene (forekomst ≥ 20 %) var diaré, nedsatt appetitt, palmoplantar erytrodysestesi (hånd-fot syndrom), fatigue, kvalme, hypertensjon, oppkast, økt AST og asteni. Dosemodifikasjoner for å håndtere bivirkninger forekom hyppig (88 % med kabozantinib mot 39 % med placebo); 69 % med dosereduksjoner og 84 % med doseringsavbrudd med kabozantinib. Ved analysetidspunkt hadde 21 % avsluttet behandlingen med kabozantinib grunnet bivirkninger. Grad 3-4 bivirkninger assosiert med HCC forekom hyppigere med kabozantinib, som hepatisk encefalopati, økte leverenzymmer og trombocytopeni. En oversikt over bivirkninger observert i CELESTIAL er vist i Tabell 3 (9).

Tabell 3. Oversikt over bivirkninger rapportert hos $\geq 5\%$ av pasienter per behandlingsarm i CELESTIAL (kilde: (9)).

Preferred Term	Cabozantinib (N = 467) n (%)			Placebo (N = 237) n (%)		
	Grade			Grade		
	All	3/4	5	All	3/4	5
Number of subjects with at least one related AE	439 (94)	304 (65)	6 (1.3)	148 (62)	44 (19)	1 (0.4)
Diarrhoea	216 (46)	42 (9.0)	0	29 (12)	2 (0.8)	0
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	216 (46)	78 (17)	0	11 (4.6)	0	0
Fatigue	178 (38)	39 (8.4)	0	45 (19)	6 (2.5)	0
Decreased appetite	174 (37)	22 (4.7)	0	23 (9.7)	0	0
Hypertension	128 (27)	69 (15)	0	7 (3.0)	2 (0.8)	0
Nausea	115 (25)	7 (1.5)	0	18 (7.6)	0	0
Vomiting	80 (17)	1 (0.2)	0	7 (3.0)	2 (0.8)	0
Dysphonia	74 (16)	2 (0.4)	0	3 (1.3)	0	0
Asthenia	68 (15)	19 (4.1)	0	12 (5.1)	4 (1.7)	0
Aspartate aminotransferase increased	65 (14)	36 (7.7)	0	16 (6.8)	11 (4.6)	0
Mucosal inflammation	61 (13)	8 (1.7)	0	4 (1.7)	0	0
Stomatitis	60 (13)	8 (1.7)	0	4 (1.7)	0	0
Weight decreased	55 (12)	5 (1.1)	0	7 (3.0)	0	0
Alanine aminotransferase increased	54 (12)	16 (3.4)	0	9 (3.8)	3 (1.3)	0
Dysgeusia	53 (11)	0	0	4 (1.7)	0	0
Rash	48 (10)	2 (0.4)	0	9 (3.8)	0	0
Thrombocytopenia	38 (8.1)	12 (2.6)	0	0	0	0
Platelet count decreased	35 (7.1)	13 (2.8)	0	4 (1.7)	1 (0.4)	0
Abdominal pain	33 (7.1)	2 (0.4)	0	4 (1.7)	0	0
Alopecia	32 (6.9)	0	0	8 (3.4)	0	0
Dyspepsia	31 (6.6)	0	0	2 (0.8)	0	0
Dry skin	30 (6.4)	0	0	5 (2.1)	0	0
Hypothyroidism	30 (6.4)	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	0
Constipation	29 (6.2)	1 (0.2)	0	10 (4.2)	0	0
Blood bilirubin increased	27 (5.8)	4 (0.9)	0	6 (2.5)	1 (0.4)	0
Hypoalbuminaemia	26 (5.6)	0	0	1 (0.4)	0	0
Dizziness	25 (5.4)	0	0	6 (2.5)	0	0
Headache	24 (5.1)	0	0	5 (2.1)	0	0

At each level of subject summarization, a subject is counted once for the most severe event if the subject reported one or more events. Denominators for percentages are N, the total number of subjects in each treatment arm.

2. Økonomi

2.1 Legemiddelkostnader

DMP har oppsummert legemiddelkostnader forbundet med behandling med kabozantinib og regorafenib. Begge legemidlene gis så lenge pasientene har klinisk nytte av behandlingen, eller til uakseptabel toksisitet. Ved beregning av kostnader for ett pasientforløp er det lagt til grunn samme behandlingsvarighet som median behandlingsvarighet i CELESTIAL-studien (3,8 måneder), men det bemerkes at 16 % av pasientene fortsatt mottok behandling med kabozantinib ved datakutt. De medisinske fagekspertene påpeker også at hos enkelte pasienter som har effekt og tåler behandlingen, kan behandlingsvarigheten være betydelig lenger. Det er derfor mulig at kostnadene for et gjennomsnittlig behandlingsløp med kabozantinib er noe underestimert.

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 4: 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.	50 923,60	63 654,50
Stivarga (regorafenib)	Tablett, 40 mg, 84 stk.	24 191,04	30 238,80

Tabell 5: Månedskostnad og kostnad for et pasientforløp forbundet med behandling med relevante legemidler

Preparat (virkestoff)	Dosering	Månedskostnad, maksimal AUP uten moms	Kostnad for et gjennomsnittlig pasientforløp (3,8 mnd), maksimal AUP uten moms
Cabometyx (kabozantinib)	1 tablett a 60 mg, 1 gang daglig, så lenge pasientene har klinisk nytte eller til uakseptabel toksisitet.	51 636,53	196 218,81
Stivarga (regorafenib)	160 mg (4 tabletter) 1 gang daglig i 3 uker, etterfulgt av 1 uke uten behandling. Behandlingen bør fortsette så lenge klinisk nytte observeres, eller til uakseptable bivirkninger opptrer.	26 281,84	99 870,98

2.2 Budsjettkonsekvenser

Ipsen anslår, basert på kommunikasjon med en norsk kliniker, at det i Norge vil være om lag 5-10 nye pasienter årlig aktuell for behandling med kabozantinib innenfor gjeldende bruksområde. De medisinske fagekspertene rekruttert til metodevurderingen, anslår at 5-20 pasienter årlig vil motta behandling med kabozantinib dersom metoden innføres.

DMP legger i budsjettberegningen til grunn de medisinske fagekspertenenes anslag på at 5-20 pasienter årlig vil behandles med kabozantinib.

I budsjettberegningene har DMP antatt at kabozantinib vil fortrenge behandling med regorafenib, og har derfor trukket fra kostnader for regorafenib.

Behandlingsvarighet med kabozantinib i norsk klinisk praksis er ikke kjent. Kabozantinib gis inntil progresjon eller uakseptabel toksisitet. De medisinske fagekspertene mener det er rimelig å legge til grunn samme behandlingsvarighet i norsk klinisk praksis som observert median PFS observert i den kliniske studien (3,8 måneder), men påpeker samtidig at hos enkelte pasienter som har effekt og tåler behandlingen, kan behandlingsvarigheten være betydelig lenger. DMP har lagt til grunn samme behandlingsvarighet både for kabozantinib og regorafenib i budsjettberegningene, 3,8 måneder.

I budsjettberegningene benyttes maksimal AUP inkludert moms.

Tabell 6: 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	5 - 20	5 - 20	5 - 20	5 - 20	5 - 20
Antall pasienter som vil behandles med regorafenib dersom kabozantinib ikke blir innført	5 - 20	5 - 20	5 - 20	5 - 20	5 - 20

Tabell 7: Legemiddelutgifter per pasient, per år etter oppstart på behandling. Maksimal AUP inkludert moms.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Kabozantinib	245 435	0	0	0	0
Regorafenib	124 757	0	0	0	0

Tabell 8: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Kabozantinib blir innført	1 227 175– 4 908 700	1 227 175– 4 908 700	1 227 175– 4 908 700	1 227 175– 4 908 700	1 227 175– 4 908 700
Kabozantinib blir <i>ikke</i> innført	623 785 – 2 495 140	623 785 – 2 495 140	623 785 – 2 495 140	623 785 – 2 495 140	623 785 – 2 495 140
Budsjettvirkning av anbefaling	603 390 – 2 413 560	603 390 – 2 413 560	603 390 – 2 413 560	603 390 – 2 413 560	603 390 – 2 413 560

Referanser

1. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for utredning, behandling og oppfølging av levercellekraft (hepatocellulært karsinom (HCC)) 2024 [Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/nasjonal-faglig-retningslinje/levercellekraft-hepatocellulaert-karsinom-hcc--handlingsprogram>].
2. Ghassan K. Abou-Alfa MD, Tim Meyer, M.D., Ann-Lii Cheng, M.D., Anthony B. El-Khoueiry, M.D., Lorenza Rimassa, M.D., Baek-Yeol Ryoo, M.D., Irfan Cicin, M.D., et al , and Robin K. Kelley, M.D.,. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med. 2018;379:54-63.
3. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende cabozantinib som mulig standardbehandling til hepatocellulært karsinom 2019 [Available from: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/c/cabozantinib-cabometyx-leverkraeft>].
4. NICE- National Institute for Health and Care Excellence. Cabozantinib for previously treated advanced hepatocellular carcinoma 2022 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA849/chapter/1-recommendations>].
5. CDA-AMC Canada's Drug Agency L'Agence des médicaments du Canada. Cabozantinib (Cabometyx) for Hepatocellular Carcinoma 2020 [Available from: <https://www.cda-amc.ca/cabozantinib-cabometyx-hepatocellular-carcinoma-details>].
6. Lorenza Rimassa SLC, Bruno Sangro, George Lau, Masatoshi Kudo, Maria Reig, Valeriy Breder, Min-Hee Ryu, Yuriy Ostapenko, Wattana Sukeepaisarnjaroen, Maria Varela, David Tougeron, Oxana V. Crysler, Mohamed Bouattour, Tu Van Dao, Vincent C. Tam, Adilson Faccio, Junji Furuse, Long-Bin Jeng, Yoon Koo Kang, Robin K. Kelley, Michael J. Paskow, Di Ran, Ioannis Xynos, John F. Kurland, Alejandra Negro, Ghassan K. Abou-Alfa,. Five-year overall survival update from the HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable HCC. Journal of Hepatology,. 2025.
7. Statens legemiddelverk. ID2020_030 atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med bevacizumab til behandling av inoperabel levercellekarsinom (HCC) hos pasienter som ikke tidligere har mottatt systemisk behandling. Vurdering av innsendt dokumentasjon 2021 [Available from: https://www.nyemotoder.no/490186/siteassets/documents/rapporter/id2020_030_atezolizumab_-_tecentriq_komb-med-bevacizumab_levercellekarsinom_hurtig-metodevurdering_offentlig-versjon.pdf].
8. Direktoratet for medisinske produkter. Preparatomtale Cabometyx: European Medicines Agency; [Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_no.pdf].
9. European Medicines Agency (EMA) CfMPfHUC. Assessment report Cabometyx, Procedure No. EMEA/H/C/004163/II/0005 2019 [cited 2025 23/09]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/cabometyx-h-c-004163-ii-0005-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

De regionale helseforetakene har oppnevnt 2 medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Fagekspertene har bistått DMP med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP har benyttet disse innspillene i sine vurderinger gjennom rapporten.

De medisinske fagekspertene har i tillegg fått mulighet til å levere et 1-2 siders innspill til metodevurderingen. Det foreligger ingen ytterligere innspill fra de medisinske fagekspertene 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. Ipsen har imidlertid valgt å avstå fra å gi en slik kommentar i denne saken