

Underlag för beslut om subvention - Omprövning
Nämnden för läkemedelsförmåner

Cabometyx (kabozantinib)

Utvärderad indikation

Behandling av avancerad njurcancer (Renal Cell Carcinoma, RCC) hos behandlingsnaiva vuxna med intermediär eller dålig prognos

OMPRÖVNING AV Cabometyx

Produktnamn (beredningsform)	Cabometyx (filmdragerad tablett)
Företag	Ipsen
Typ av ärende	Omprövning
<i>Beskrivning av läkemedlet[/en] och sjukdomen</i>	
Aktiv substans	kabozantinib
ATC-kod	Lo1XE26
Användningsområde	Avancerad njurcancer
Sjukdomens svårighetsgrad	Mycket hög
Antal patienter i Sverige	Enligt företaget utvecklar cirka 200 patienter sjukdomen årligen varav 35 st kan komma att bli aktuella för behandling med Cabometyx i första linjen
Antal patienter som i dagsläget behandlas med Cabometyx i Sverige	13 ¹
Nuvarande subvention	Generell
<i>Beskrivning av marknaden</i>	
Terapiområdets totala omsättning per år	80,6 miljoner (AUP) ²
Läkemedlets omsättning	18,6 miljoner (AUP) ³
Mest relevanta behandlingsalternativ	Votrient och Sutent

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Lena von Schéele (medicinsk utredare), Carl Lundberg (hälsoekonom) och Åsa Carnefeldt Levin (jurist)

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner vilka är beslutfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Företag: Ipsen

Diarienummer: 2996/2018

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 18, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

¹ Antalet patienter behandlade med Cabometyx 2017 enligt Socialstyrelsens statistikdatabas för läkemedel. Hämtat 2018-12-14.

² Avser total försäljning på apotek för Voriant och Sutent under senaste 12 månaderna till och med november 2018. Hämtat från Concise 2018-12-14.

³ Avser total försäljning på apotek för Cabometyx under senaste 12 månaderna till och med november 2018. Hämtat från Concise 2018-12-14

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag på beslut: Fortsatt subvention

- Cabometyx används för att behandla vuxna patienter med avancerat njurcellskarcinom (en typ av njurcancer). Ny godkänd indikation omfattar patienter med avancerat njurcellskarcinom som inte fått tidigare behandling och som löper måttlig eller hög risk för att canceren snabbt förvärras.
- Svårighetsgraden bedöms som mycket hög då sjukdomen saknar bot och leder till en förkortad livslängd med kraftigt försämrad livskvalitet.
- Den aktiva substansen i Cabometyx, kabozantinib, är en "tyrosinkinashämmare". Det innebär att den blockerar aktiviteten hos enzymer som kallas tyrosinkinaser. Läkemedlet hjälper till att begränsa cancerens tillväxt och spridning genom att blockera dessa enzyms aktivitet i cancerceller.
- Sutent (sunitinib) och Votrient (pazopanib) bedöms utgöra relevanta jämförelsealternativ eftersom dessa rekommenderas i första linjens behandling och därmed har motsvarande användningsområde som Cabometyx. TLV har i tidigare ärende, dnr 1638/2018, bedömt att Sutent och Votrient har jämförbar effekt.
- Behandling med Cabometyx har visat på statistisk signifikant effekt på progressionsfri överlevnad till Cabometyx fördel i förhållande till Sutent samt associerades med en längre överlevnad jämfört med Sutent.
- Biverkningarna som orsakas av Cabometyx liknar dem för andra tyrosinkinashämmare.
- Företaget har i sin ansökan kommit in med en hälsoekonomisk modell där Cabometyx jämförs med Sutent och Votrient. TLV bedömer att osäkerheterna i den hälsoekonomiska modellen är höga. Osäkerheterna ligger framförallt i den modellerade överlevnaden.
- I samband med tidigare ansökan med dnr 3158/2017, gällande behandling med Cabometyx i andra linjen, tecknade företaget och regionerna en sidoöverenskommelse som på företagets begäran har tillförts detta ärende.
- Med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen för Cabometyx uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till mellan cirka 740 000 och 1 000 000 kronor för första linjens behandling. TLV bedömer att kostnaden för användning är rimlig för behandling av avancerad njurcancer hos behandlingsnaiva vuxna med intermediär eller dålig prognos.
- Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen bedömer TLV att förutsättningarna i 15 § förmånslagen är uppfyllda för att Cabometyx fortsatt ska ingå i läkemedelsförmånerna med generell subvention.

Innehållsförteckning

1	Motivering till omprövning	1
2	Medicinskt underlag.....	1
2.1	Njurcancer.....	1
2.2	Läkemedlet.....	1
2.3	Aktuella behandlingsrekommendationer, jämförelsealternativ och svårighetsgrad.....	2
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	2
3	Hälsoekonomi	5
3.1	Effektmått	5
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	8
4	Resultat	9
4.1	Företagets grundscenario utan sidoöverenskommelse	9
4.2	TLV:s grundscenario	9
4.3	Budgetpåverkan.....	10
5	Regler och praxis.....	11
5.1	Den etiska plattformen	11
5.2	Författningstext m.m.	11
6	Utvärdering från myndigheter i andra länder	11
7	Referenser.....	12
Bilagor		13
Bilaga 1	- Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	13

1 Motivering till omprövning

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) fattar beslut om vilka läkemedel och förbrukningsartiklar som ska ingå i läkemedelsförmånerna. TLV har också i uppdrag att ompröva tidigare fattade beslut och TLV utvärderar kontinuerligt det befintliga sortimentet⁴. Det framgår av 10 § Lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen) att TLV har rätt att initiera en omprövning av ett enskilt läkemedel eller en grupp av läkemedel som TLV bedömer inte har en kostnadseffektiv eller ändamålsenlig användning inom högkostnadsskyddet.

Motiveringen till att ompröva subventionen av Cabometyx är att produkten sedan TLV:s senaste utvärdering har fått ny godkänd indikation, gällande första linjens behandling. Denna nya indikation har inte genomgått en hälsoekonomisk utvärdering.

2 Medicinskt underlag

2.1 Njurcancer

Njurtumörer definieras efter histopatologiska, genetiska och molekylära särdrag. De tre vanligaste typerna är: klarcellig njurcancer (70–80 procent av fallen), papillär njurcancer (10–15 procent) och kromofob njurcancer (cirka 5 procent).

Drygt 1 000 nya fall av njurcancer upptäcks varje år i Sverige. Njurcancer står för cirka 2,3 procent respektive 1,5 procent av all cancer hos vuxna män och kvinnor i Sverige, vilket gör den till den nionde respektive sjuttonde vanligaste tumörformen bland män och kvinnor.

I Sverige var incidensen 15/100 000 bland män och 8/100 000 bland kvinnor (2014, cancer i njure exklusive njurbäcken, åldersjusterat efter befolkningen i Sverige år 2000). Andelen patienter med metastasering vid diagnostillfället har i Sverige gradvis sjunkit, från 23 procent år 2005 till 15 procent år 2015. Av de patienter som vid diagnostillfället inte har metastaserad sjukdom får cirka 20 procent tumöråterfall inom 5 år.

Orsakerna till att njurcancer utvecklas är inte helt klara, men rökning och kraftig övervikt är två kända riskfaktorer. Andra riskfaktorer som påvisats är högt blodtryck och förvärvad njurcystsjukdom vid långvarig njursvikt [1].

2.2 Läkemedlet

Cabometyx innehåller den aktiva substansen kabozantinib. Produkten godkändes ursprungligen av EMA, juli 2016. I maj 2018 erhöles godkännande för den utökade indikationen.

2.2.1 Indikation

Den fullständiga nya indikationen för Cabometyx vid njurcancer (Renal Cell Carcinoma, RCC) lyder:

Cabometyx är avsett för behandling av avancerad njurcancer (Renal Cell Carcinoma, RCC):

- hos behandlingsnaiva vuxna med intermediär eller dålig prognos (ny indikation)
- hos vuxna efter tidigare vaskulär endotel tillväxtfaktor (VEGF)-riktad behandling (sedan tidigare godkänd indikation)

2.2.2 Verkningsmekanism

Den aktiva substansen i Cabometyx, kabozantinib, är en "tyrosinkinashämmare". Det innebär att den blockerar aktiviteten hos enzymer som kallas tyrosinkinaser. Dessa enzymer finns i vissa receptorer i cancercellerna, där de deltar i aktiveringen av processer såsom celledelning

⁴ <http://www.tlv.se/lakemedel/omprovning-av-lakemedel/>

och tillväxt av nya blodkärl som försörjer cancern. Läkemedlet hjälper till att begränsa cancerns tillväxt och spridning genom att blockera dessa enzyms aktivitet i cancerceller.

2.2.3 Dosering/administrering

Den rekommenderade dosen av Cabometyx är 60 mg en gång dagligen. Behandlingen bör fortsätta tills patienten inte längre har någon klinisk nytta av behandlingen eller tills oacceptabel toxicitet uppstår.

2.3 Aktuella behandlingsrekommendationer, jämförelsealternativ och svårighetsgrad

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Av det nationella vårdprogrammet för njurcancer från den 13 september 2017 framgår det att sunitinib, pazopanib eller kombinationen bevacizumab och interferon alfa rekommenderas som primärbehandling vid metastaserad njurcancer med god/intermediär prognos (grad A-rekommendation). Sunitinib eller pazopanib kan rekommenderas för patienter med dålig prognos (grad C-rekommendation). Temsirolimus kan övervägas för patienter med dålig prognos (grad A-rekommendation).

2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anger Sutent (sunitinib) och Votrient (pazopanib) som relevanta jämförelsealternativ.

TLV:s bedömning: TLV bedömer i likhet med företaget att Sutent och Votrient är relevanta jämförelsealternativ då dessa rekommenderas i första linjens behandling och därmed har motsvarande användningsområde som Cabometyx. TLV har i tidigare ärende dnr 1638/2018 bedömt att Sutent och Votrient har jämförbar effekt.

2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s bedömning: TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög då sjukdomen saknar bot och leder till en förkortad livslängd med kraftigt försämrad livskvalitet.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

2.4.1 Kliniska studier

Kliniska data vid behandlingsnaiv njurcancer

Huvudstudie för den nya godkända indikationen visade att kabozantinib var effektivt hos vuxna med tidigare obehandlat njurcellskarcinom som var lokalt avancerat eller hade spridits till andra delar av kroppen. Studien som omfattade 157 patienter jämförde kabozantinib med ett annat cancerläkemedel, sunitinib. Patienterna som behandlades med kabozantinib levde i genomsnitt 8,6 månader utan att sjukdomen förvärrades, jämfört med 5,3 månader för dem som behandlades med sunitinib [2].

Metod

Säkerheten och effekten av kabozantinib vid behandling av behandlingsnaiv njurcancer utvärderades i en randomiserad, öppen multicenterstudie (CABOSUN). Patienter (n=157) med tidigare obehandlad, lokalt avancerad eller metastaserande RCC med en klarcellskomponent randomiserades (1:1) till kabozantinib (n=79) eller sunitinib (N=78). Patienterna var tvungna att ha intermediär eller dålig prognos som riskgruppskategori enligt International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC).

Det primära effektmåttet var PFS. Sekundära effektmått var objektiv svarsfrekvens (ORR) och totalöverlevnad (OS). Tumörbedömningar genomfördes var 12:e vecka.

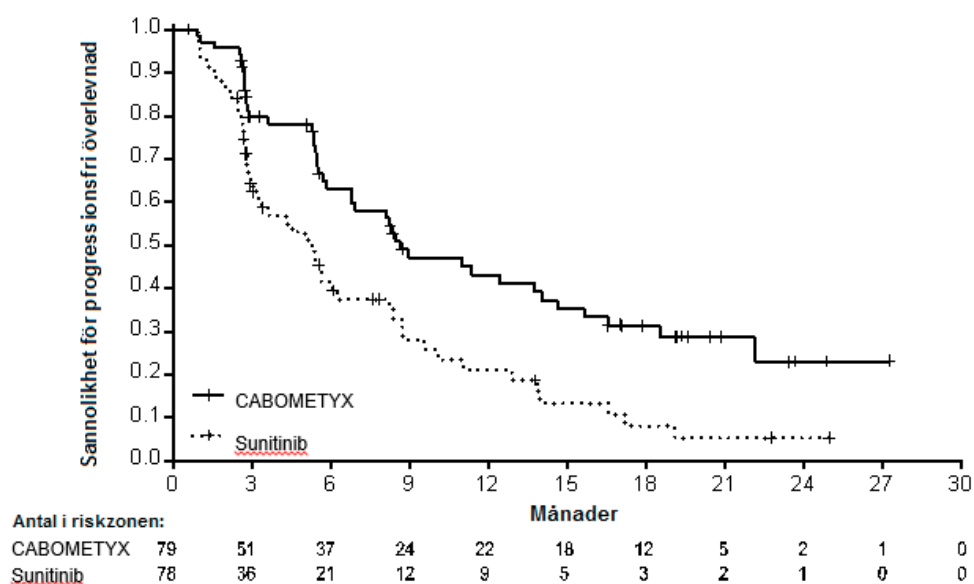
Resultat

Demografi och sjukdomsegenskaper vid baslinjen var likartade mellan kabozantinib och sunitinibarmarna. Majoriteten av patienterna var män (78 procent) med en medianålder på 62 år. Patientfördelningen enligt IMDC-riskgrupper var 81 procent intermediär prognos (1-2 riskfaktorer) och 19 procent dålig prognos (≥ 3 riskfaktorer). Majoriteten av patienterna (87 procent) hade ECOG performance status 0 eller 1; 13 procent hade ECOG performance status 2. 36 procent av patienterna hade benmetastaser.

En statistiskt signifikant förbättring av PFS, som bedömdes retrospektivt av en blindad oberoende radiologisk kommitté (IRC), visades för kabozantinib jämfört med sunitinib (Figur 1 och Tabell 1). Resultaten från provarens och IRC:s granskning av PFS var överensstämmande.

Behandling med kabozantinib associerades med längre överlevnad jämfört med sunitinib (Tabell 1). Resultatet för objektiv svarsfrekvens (ORR) är sammanfattat i Tabell 1.

Figur 1. Kaplan-Meier-kurva för progressionsfri överlevnad av IRC i behandlingsnaiva RCC-patienter



Tabell 1. Effektergebnat hos behandlingsnaiva RCC-patienter (ITT population, CABOSUN)

	CABOMETYX (N=79)	Sunitinib (N=78)
Progressionsfri överlevnad (PFS) av IRC^a		
Median PFS i månader (95% CI)	8,6 (6,2, 14,0)	5,3 (3,0, 8,2)
HR (95% CI); stratifierat ^{b,c}	0,48 (0,32, 0,73)	
Tvåsidigt log-rank p-värde: stratifierat ^b	p=0,0005	
Progressionsfri överlevnad (PFS) av prövaren		
Median PFS i månader (95% CI)	8,3 (6,5, 12,4)	5,4 (3,4, 8,2)
HR (95% CI); stratifierat ^{b,c}	0,56 (0,37, 0,83)	
Tvåsidigt log-rank p-värde: stratifierat ^b	p=0,0042	
Övergripande överlevnad		
Median OS i månader (95% CI)	30,3 (14,6, NE)	21,0 (16,3, 27,0)
HR (95% CI); stratifierat ^{b,c}	0,74 (0,47, 1,14)	
Objektiv svarsfrekvens n (%) av IRC		
Fullständigt svar	0	0
Partiellt svar	16 (20)	7 (9)
ORR (endast partiella svar)	16 (20)	7 (9)
Stabil sjukdom	43 (54)	30 (38)
Progressiv sjukdom	14 (18)	23 (29)
Objektiv svarsfrekvens n (%) av prövaren		
Fullständiga svar	1 (1)	0
Partiella svar	25 (32)	9 (12)
ORR (endast partiella svar)	26 (33)	9 (12)
Stabil sjukdom	34 (43)	29 (37)
Progressiv sjukdom	14 (18)	19 (24)

Oönskade händelser i de kliniska studierna

Biverkningar enligt produktresumén

De vanligaste allvarliga biverkningarna som orsakas av kabozantinib (uppträder hos fler än 1 av 100 personer) hos patienter med njurcellskarcinom är högt blodtryck, diarré, illamående, aptitförlust, trötthet, uttorkning, hyponatremi och hypomagnesemi (låga halter av natrium och magnesium), palmar-plantar erytrodysese (hand-fotsyndrom, med utslag och domningar i handflator och fotsulor) och embolism (blodpropp i ett blodkärl).

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det är visat att kabozantinib har en statistisk signifikant effektfördel med avseende på progressionsfri överlevnad i förhållande till sunitinib. Beträffande totalöverlevnad kunde inte någon statistisk signifikans påvisas till fördel för kabozantinib. Behandlingen med kabozantinib var associerad med längre överlevnad jämfört med sunitinib. TLV bedömer i likhet med EMA att biverkningarna som orsakas av kabozantinib liknar dem för andra tyrosinkinashämmare.

2.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Företaget har inkommit med en nätverksmetaanalys (NMA) som omfattar studier med relevanta jämförelsealternativ för första linjens behandling vid RCC. Indirekta jämförelser avseende hazard kvoter och överlevnadskurvor presenterades i NMA:n.

TLV:s bedömning: TLV bedömer utifrån resultat i NMA:n att Cabometyx har en statistisk signifikant bättre effekt beträffande PFS samt att Cabometyx har visat numeriskt bättre effekt vad gäller totalöverlevnad i förhållande till relevanta jämförelsealternativ.

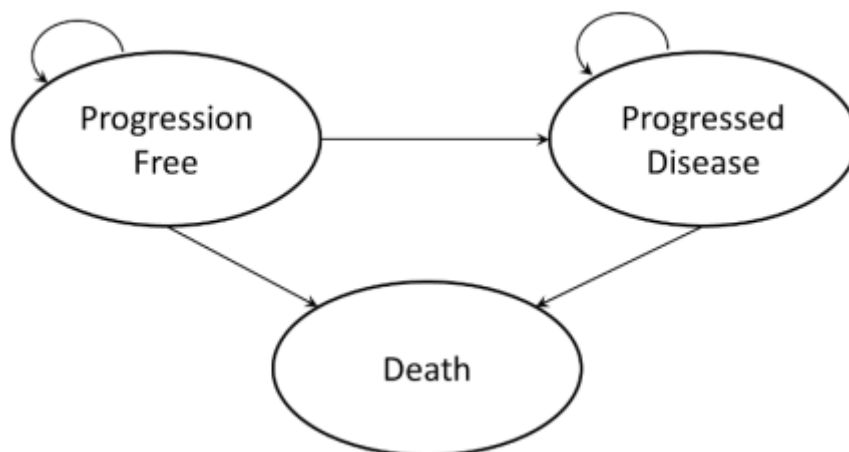
3 Hälsoekonomi

Företaget har i sin ansökan kommit in med en hälsoekonomisk modell där Cabometyx jämförs med Sutent och Votrient. Modellen är en ”partitioned survival model”⁵ som har tre stadier; progressionsfri sjukdom, progredierad sjukdom och död (figur 1).

Inledningsvis är alla patienter progressionsfria. Vid progression avslutas behandling med Cabometyx alternativt Sutent eller Votrient. Inom några veckor kan, men behöver inte, andra linjens behandling startas. I detta stadium har patienterna fortsatta kostnader för medicinsk vård, slutligen palliativ vård, och har en lägre hälsorelaterad livskvalitet. Övergångssannolikheterna mellan stadierna bygger på effektmåten progressionsfri överlevnad (PFS) och totalöverlevnad (OS). För PFS och OS används den kliniska studien CABOSUN.

I jämförelsen mellan Cabometyx och Votrient används modellen som bygger på den direkta jämförelsen mellan Cabometyx och Sutent. Endast dosintensitet och läkemedelskostnaden justeras eftersom TLV tidigare gjort bedömningen att Votrient och Sutent är jämförbara (dnr 1638/2018).

Figur 2. Företagets modell



Vid inträde i modellen är patienternas genomsnittliga ålder 62,8 år. Modellens tidshorisont är 20 år och motsvarar ett livstidsperspektiv för den här patientpopulationen.

TLV:s bedömning: Modellen som företaget har använt är lämpligt uppbyggd till sin struktur. TLV bedömer att den fångar relevanta kostnader och effekter som behandling med Cabometyx medför.

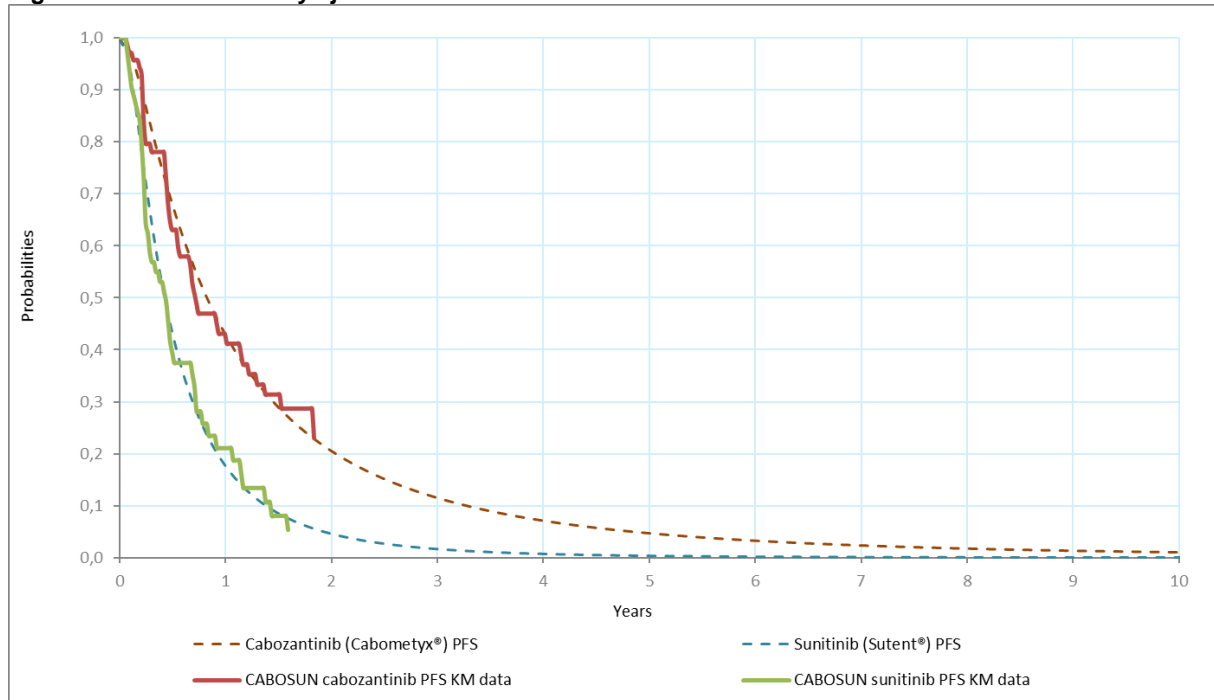
Utifrån TLV:s bedömning av mest relevanta jämförelsealternativ genomför TLV analyser mellan Cabometyx och Sutent samt Cabometyx och Votrient.

3.1 Effektmått

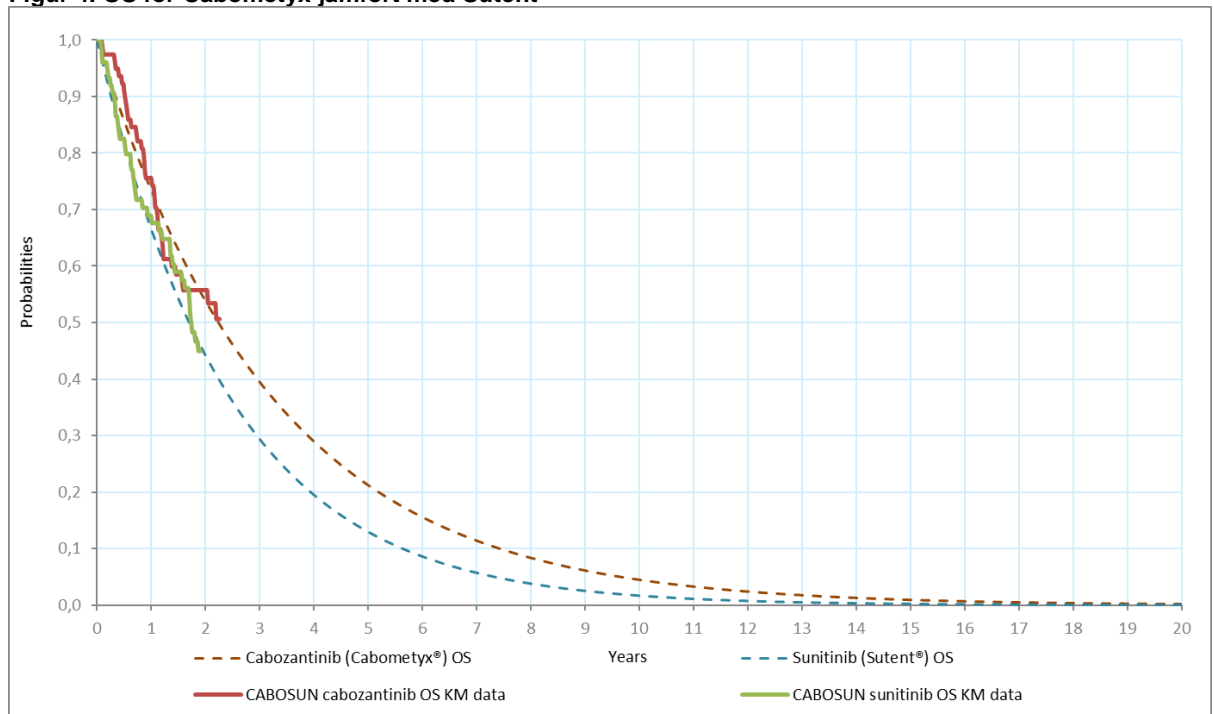
I den hälsoekonomiska modellen modelleras övergångar mellan stadier inte explicit, istället beräknas proportioner av patienter inom varje hälsotillstånd baserat på överlevnadskurvorna (OS och PFS). Vid varje tidpunkt avläser modellen hur stor andel patienter som befinner sig i respektive hälsotillstånd. Figur 3 och figur 4 illustrerar företagets modellering av PFS och OS.

⁵ Påminner om en Markovmodell, fördelen är att denna modelltyp kan använda överlevnadsdata direkt utan övergångssannolikheter.

Figur 3. PFS för Cabometyx jämfört med Sutent



Figur 4. OS för Cabometyx jämfört med Sutent



3.1.1 Klinisk effekt

De viktigaste kliniska effektmåten i modellen är PFS och OS. Företaget presenterar ett antal olika statistiska fördelningar för att modellera PFS- och OS-kurvorna i den hälsoekonomiska modellen. Den statistiska passformen, det vill säga hur pass väl de olika skattade fördelningarna överensstämmer med bakomliggande Kaplan-Meier-estimaten har utvärderats med AIC⁶ och BIC⁷. Enligt företaget är extrapoleringarna bedömda som rimliga av brittiska läkare.

⁶ AIC: Akaike's Information Criterion, statistisk metod för att avgöra grad av anpassning

⁷ BIC: Bayesian Information Criterion, statistisk metod för att avgöra grad av anpassning.

I företagets grundscenario extrapoleras PFS med en lognormal funktion och OS med en exponentialfunktion. I företagets modell används hasardkvoterna från CABOSUN för att modellera PFS- och OS-kurvorna. I CABOSUN visades att monoterapibehandling med Cabometyx har en statistiskt signifikant förlängd tid i PFS jämfört med Sutent. OS-datan är i dagsläget omogna och där sågs inga statistiskt signifikanta resultat.

Som validering av OS-extrapoleringen har företaget jämfört med OS vid första linjens behandling med Sutent i en publicerad, retrospektiv observationsstudie med data från International mRCC Database Consortium [3]. Enligt företaget omfattar datan över 7 000 patienter från länder jämförbara med Sverige.

TLV:s diskussion

Företagets val att extrapolera PFS med en lognormal funktion leder till att risken för progression sjunker med tiden. I modellen leder detta till att PFS-kurvan planar ut och att en andel patienter fortfarande är progressionsfria vid 10 år. TLV anser att företagets val av lognormal funktion för att extrapolera PFS kan innebära att andelen patienter som förblir progressionsfria överskattas. Extrapolering med funktioner där patienter progredierar snabbare leder dock till betydligt lägre kostnader och en lägre kostnadseffektkvot då hälsovinster inte väger upp kostnaderna för Cabometyx när PFS extrapoleras med lognormal.

TLV instämmer med företaget att exponentialfunktion både visuellt och statistiskt förefaller ha en rimlig passform till de bakomliggande Kaplan-Meier-estimaterna för OS. TLV ser osäkerheter gällande val av funktion, dock så har val av funktion i OS ingen större påverkan på resultaten. Behandling med Cabometyx associerades med längre OS jämfört med Sutent och hade en numerisk bättre effekt. Däremot hade studien få patienter i slutet, saknade power för en OS-analys och datan var inte tillräckligt mogen. I studien visades ingen statistiskt signifikant skillnad i OS mellan behandlingsarmarna samtidigt som Kaplan-Meier-estimaterna korsar vid flera tillfällen mellan månader 15–24. Detta leder till stor osäkerhet gällande extrapolering av OS efter uppföljningstiden i studien. TLV accepterar därför inte företagets antagande om en bibehållen effektfördel över hela modellens tidshorisont och väljer istället att justera effekten strax innan Kaplan-Meier-estimatens slut.

TLV:s bedömning: TLV använder lognormal funktion i sitt grundscenario för extrapolering av PFS.

I OS använder TLV exponentialfunktion och väljer att justera hasardkvoten till 1 (lika stor risk att dö) strax innan slutet av Kaplan-Meier-estimaterna, 2 år efter randomisering.

3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

I CABOSUN inhämtades inga generiska nyttovikter som exempelvis EQ-5D. Modellens nyttovikter hämtades istället från litteraturen. Nyttovikterna som företaget använder i sitt grundscenario baseras på en studie som bygger på metoden TTO (time trade-off)⁸. Hundra personer från den engelska allmänheten värderade stabilt tillstånd, progression och stabilt tillstånd med olika biverkningar. Vikterna för progressionsfri och progression var 0,795 respektive 0,355 [4].

TLV:s bedömning: Flera publicerade studier, liksom TLV:s utvärderingar av njurcellscancer i andra linjen, visar på nyttovikter efter progression på första linjens behandling som är betydligt högre än den som används i modellen [5-9]. TLV föredrar att använda nyttovikten 0,7 efter progression, vilket utifrån tillgängligt underlag är en rimlig uppskattning.

⁸ Innebär att en person ställs inför valet att antingen leva i exempelvis tio år i sitt aktuella hälsotillstånd (om det är sämre än full hälsa) eller att leva färre år i full hälsa

3.2 Kostnader och resursutnyttjande

3.2.1 Kostnader för läkemedlet

Läkemedelskostnaderna för Cabometyx och jämförelsealternativen framgår av nedanstående tabell. I modellen reduceras veckokostnaden med den relativa dosintensiteten från CABOSUN. Motsvarande värde för Votrient hämtas från NICE utvärdering av Votrient [10]. Priset för Cabometyx tar inte hänsyn till den kostnadssänkning som är innebörden av sidoöverenskommelsen mellan regionerna och företaget.

Tabell 2. Läkemedelskostnader

	Kostnad per vecka enligt rekommenderad dos	Relativ dosintensitet
Cabometyx (exkl sidoöverenskommelse)	11 543 kr	93 %
Sutent	6 999 kr	87 %
Votrient	6 171 kr	86 %

Behandlingslängden för samtliga läkemedel visas genom TTD-kurvorna⁹ i CABOSUN som extrapoleras med lognormal funktion då företaget bedömde att denna funktion hade bästa visuella och statistiska passform.

3.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Varje hälsotillstånd i modellen är kopplat till en kostnad, som bäst förklaras av de kostnader grundsjukdomen medför. Förutom läkemedelskostnader inkluderas kostnader för olika typer av behandlingar och läkarbesök. Dessa kostnader har räknats fram som ett genomsnitt per patient från regionala prislister.

Behandlingslängden samt behandlingar som patienter får efter progression redovisas i tabell 3 nedan.

Tabell 3. Fördelning av efterföljande behandling

Efter progression på	Inlyta	Votrient	Sutent	Opdivo	Afinitor	Cabometyx	BSC
Cabometyx	13%	2%	2%	15%	5%	1%	62%
Sutent	0%	2%	2%	17%	0%	17%	62%

TLV:s bedömning: Övriga vårdkostnader är cirka 70 000 kr högre i Sutentarmen. TLV bedömer det dock som rimligt, eftersom den högre kostnaden delvis beror på att Cabometyx i andra linjen kan ges efter Sutent medan Cabometyx i andra linjen inte är aktuell efter patienter progredierat på Cabometyx.

⁹ Time to treatment discontinuation

4 Resultat

Med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen mellan företag och regionerna i ärende med dnr 3158/2017 som tillförts nu aktuellt ärende, bedömer TLV att kostnaden för användningen av Cabometyx är rimlig för behandling av avancerad njurcancer hos behandlingsnaiva vuxna med intermediär eller dålig prognos.

Se 4.1 för resultat i företagets grundscenario utan sidoöverenskommelsen.

Se 4.2.2 för resultat i TLV:s grundscenario utan sidoöverenskommelsen.

Se 4.2.3 för resultat i TLV:s grundscenario med beaktande av den sidoöverenskommelse som tillfördes ärendet med dnr 3158/2017.

4.1 Företagets grundscenario utan sidoöverenskommelse

4.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

Företagets grundscenario baseras på följande centrala antaganden:

- Konstant effektskillnad på OS över hela modellens tidshorisont.
- Nyttovikt för patienter efter progression är 0,355

4.1.2 Resultat i företagets grundscenario

Nedan presenteras företagets grundscenario. Kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår blir cirka [-----] kronor.

Tabell 4. Resultat i företagets grundscenario

	Cabometyx	Sutent	Votrient	+/- Sutent	+/- Votrient
Läkemedelskostnader	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Administreringskostnader	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga sjukvårdskostnader	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Totala kostnader	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Progressionfria levnadsår (odiskonterade)	1,14	0,55	0,55	0,59	0,59
Levnadsår (odiskonterade)	2,96	2,31	2,31	0,67	0,67
QALYs (diskonterade)	1,70	1,13	1,13	0,57	0,57
Kostnad per vunnet QALY				[-----]	[-----]

4.2 TLV:s grundscenario

4.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

TLV har i sitt grundscenario tillämpat följande:

- Effektfördelen i OS antas kvarstå 2 år efter randomisering.
- TLV justerar upp nyttovikten för patienter efter progression till 0,7.

4.2.2 Resultat i TLV:s grundscenario utan sidoöverenskommelse

Tabell 5. Resultat i TLV:s grundscenario utan sidoöverenskommelse

	Cabometyx	Sutent	Votrient	+/- Sutent	+/- Votrient
Läkemedelskostnader	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

Administreringskostnader	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga sjukvårdskostnader	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Totala kostnader	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Progressionfria levnadsår (odiskonterade)	1,13	0,55	0,55	0,59	0,59
Levnadsår (odiskonterade)	2,65	2,31	2,31	0,33	0,33
QALYs (diskonterade)	2,01	1,71	1,71	0,31	0,31
Kostnad per vunnet QALY				[-----]	[-----]

4.2.3 Resultatet i TLV:s grundscenario med sidoöverenskommelse

Tabell 6. Resultat i TLV:s grundscenario med sidoöverenskommelse

	Cabometyx	Sutent	Votrient	+/- Sutent	+/- Votrient
Läkemedelskostnader	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Administreringskostnader	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga sjukvårdskostnader	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Totala kostnader	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Progressionfria levnadsår (odiskonterade)	1,13	0,55	0,55	0,59	0,59
Levnadsår (odiskonterade)	2,65	2,31	2,31	0,33	0,33
QALYs (diskonterade)	2,01	1,71	1,71	0,31	0,31
Kostnad per vunnet QALY				742 998 kr	1 000 087 kr

4.2.4 Samlad bedömning av resultaten

Företaget har i sina analyser räknat med att patienter som får Cabometyx har en effektfördel jämfört med jämförelsealternativen på OS i 20 år. Detta är ett antagande som inte går att validera utifrån de data som finns till TLV:s förfogande. TLV begränsar därför effektfördelen till de befintliga Kaplan-Meier-estimaten.

I samband med ärende med dnr 3158/2017 tecknades en sidoöverenskommelse mellan regioner och företaget som resulterar i att kostnaden för användning minskar. Denna sidoöverenskommelsen har tillförts nu aktuellt ärende.

Med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen för Cabometyx uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till mellan 740 000 och 1 000 000 kronor för behandling av avancerad njurcancer hos behandlingsnaiva vuxna med intermediär eller dålig prognos. Kostnaden för användning överstiger därmed inte den kostnad som TLV bedömer som rimlig för behandling av tillstånd med en mycket hög svårighetsgrad.

4.3 Budgetpåverkan

Tabell 7. Företagets uppskattning av patienter som kommer behandlas med Cabometyx i första linjen

	2018	2019	2022
Antal patienter	[-----]	[-----]	[-----]
Försäljning (AIP)	[-----]	[-----]	[-----]

5 Regler och praxis

5.1 Den etiska plattformen

TLV:s bedömningar utgår från en etisk plattform med tre grundläggande principer: *människovärdesprincipen* - att vården ska respektera alla människors lika värde, *behovs- och solidaritetsprincipen* - att de som har de största medicinska behoven ska ha mer av vårdens resurser än andra patientgrupper samt *kostnadseffektivitetsprincipen* - att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

5.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

6 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Engelska NICE rekommenderar användningen av Cabometyx i första linjen och anser att läkemedlet har en rimlig kostnad. Även NICE lyfter osäkerheterna kring OS-datan i deras utvärdering [11].

SMC i Skottland rekommenderar inte att Cabometyx används i första linjen. SMC lyfte främst osäkerheter kring antaganden gällande OS och behandling efter progression på Cabometyx [12].

7 Referenser

- [1] R. C. C. i. samverkan. (2017). *Nationellt vårdprogram njurcancer*. Available: <https://www.cancercentrum.se/syd/cancerdiagnoser/urinvagar/njurcancer/vardprogram/>
- [2] EMA, "Cabometyx (kabozantinib) ", 216813/ 2018.
- [3] J. M. Ruiz-Morales, Swierkowski, M., Wells, J. C., Fraccon, A. P., Pasini, F., et al., "First-line sunitinib versus pazopanib in metastatic renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium," *Eur J Cancer* vol. 65, pp. 102-108, 2016.
- [4] P. Swinburn, A. Lloyd, P. Nathan, T. K. Choueiri, D. Cella and M. P. Neary, "Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma," *Current medical research and opinion* vol. 26, pp. 1091-1096, 2010.
- [5] L. Paz-Ares, J. Del Muro, E. Grande and S. Díaz, "A cost-effectiveness analysis of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma intolerant to or experiencing disease progression on immunotherapy: perspective of the Spanish National Health System," *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, vol. 35, pp. 429-438, 2010.
- [6] T. Purmonen, J. A. Martikainen, E. J. Soini, V. Kataja, R.-L. Vuorinen and P.-L. Kellokumpu-Lehtinen, "Economic evaluation of sunitinib malate in second-line treatment of metastatic renal cell carcinoma in Finland," *Clinical therapeutics*, vol. 30, pp. 382-392, 2008.
- [7] N. National Institute for Health and Care Excellence, "Sunitinib for the first-line treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma," 2009.
- [8] N. National Institute for Health and Care Excellence, "Tivozanib for treating advanced renal cell carcinoma," 2018.
- [9] R. J. Motzer, T. E. Hutson, D. Cella, J. Reeves, R. Hawkins, J. Guo, P. Nathan, M. Staehler, P. de Souza and J. R. Merchan, "Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma," *New England Journal of Medicine*, vol. 369, pp. 722-731, 2013.
- [10] N. National Institute for Health and Care Excellence, "Pazopanib for the first-line treatment of advanced renal cell carcinoma," 2013.
- [11] N. National Institute for Health and Care Excellence, "Cabozantinib for untreated advanced renal cell carcinoma," 2018.
- [12] S. Scottish Medicines Consortium, "cabozantinib (Cabometyx)," 2018.

Bilagor

Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

8 § Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

10 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

15 § Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning

1. att kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 2 § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. att det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 § läkemedelslagen (1992:859) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

16 § Om Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket så beslutar med tillämpning av de i 15 § angivna villkoren, ska ett sådant läkemedel som godkänts enligt 5 § första stycket andra meningen läkemedelslagen (1992:859) eller omfattas av tillstånd enligt tredje stycket i samma paragraf ingå i läkemedelsförmånerna utan hinder av att inköpspris och försäljningspris inte har fastställts för läkemedlet.