

Medicinrådets vurdering af cabozantinib til behandling af inoperable eller metastatiske, veldifferentierede ekstra- pankreatiske (epNET) og pankreatiske (pNET) neuroendokrine tumorer

*Patienter som har haft sygdomsprogression
efter mindst én tidligere systemisk
behandling, med undtagelse af
somatostatinanaloger*



Dokumentoplysninger

Godkendt 24. juni 2026

Ikrafttrædelsesdato 24. juni 2026

Dokumentnummer 241249

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Cabozantinib (Cabometyx)

Indikation Cabometyx® er indiceret til behandling af voksne patienter med inoperable eller metastatiske, veldifferentierede ekstra-pankreatiske (epNET) og pankreatiske (pNET) neuroendokrine tumorer, som har haft sygdomsprogression efter mindst én tidligere systemisk behandling, med undtagelse af somatostatinanaloger.

Lægemiddelfirma Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB

ATC-kode L01EX07

Sagsbehandling

Proces 18-ugers proces

Anmodning modtaget fra ansøger 27. maj 2025

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 11. september 2025

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 12. maj 2026

Rådets anbefaling 24. juni 2026

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 38 uger og 3 dag(e) (193 arbejdsdage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende tværgående kræftlægemidler



© Medicinrådet, 2026
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 25. juni 2026



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet cabozantinib til behandling af patienter med inoperable eller metastatiske, veldifferentierede ekstra-pankreatiske (epNET) og pankreatiske (pNET) neuroendokrine tumorer, som har haft sygdomsprogression efter mindst én tidligere systemisk behandling med undtagelse af somatostatinanaloger. I denne vurdering vurderes cabozantinib som supplement til *best supportive care* (BSC) til specifikt 4. linje for pNET og epNET (ekskl. lunge-NET) og 2. linje for lunge-NET.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB.

Neuroendokrine tumorer (epNET, pNET)

Neuroendokrine tumorer (NET) er en sjælden og heterogen gruppe af kræftsygdomme, der hyppigst opstår i pancreas, lunger og mave-tarm-kanalen. Veldifferentierede NET, herunder epNET og pNET, er karakteriseret ved et ofte langsomt progredierende forløb, men diagnosticeres ofte i et avanceret stadie. Prognosen varierer betydeligt afhængigt af tumorens lokalisation, grad og sygdomsstadie.

epNET giver typisk mavesmerter, diarré og andre ændringer i afføringsmønstre, og nogle patienter kan have serotoninrelaterede symptomer som *flushing* (rødme af huden). Lunge-NET præsenterer sig oftest med respiratoriske symptomer såsom hoste, åndenød og træthed. pNET kan give uspecifikke symptomer som mavesmerter, vægttab og kvalme ved ikke-funktionelle tumorer, mens funktionelle pNET kan give hormonrelaterede symptomer, afhængigt af hvilket hormon der overproduceres [1]. Symptomerne kan være langvarige og medføre reduceret livskvalitet [2].

Samlet vurderes forekomsten af epNET (inkl. lunge-NET) og pNET at udgøre ca. 720 nye tilfælde om året. Medicinrådet vurderer, at ca. 30 patienter årligt vil være kandidater til behandling med cabozantinib.

Cabozantinib

Cabozantinib (Cabometyx) er en peroral multikinasehæmmer, der hæmmer signalveje, som er centrale for tumorers vækst, blodforsyning og spredning. Lægemidlet er godkendt af EMA til behandling af voksne patienter med inoperable eller metastatiske, veldifferentierede epNET og pNET, der har haft sygdomsprogression efter mindst én tidligere systemisk behandling.

Den anbefalede dosis er 60 mg oralt én gang dagligt. Behandlingen bør fortsætte indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Ved uacceptabel toksicitet eller alvorlige bivirkninger kan behandlingen dosisreduceres eller pauseres.



Nuværende behandling i Danmark

Den medicinske behandling af NET er kompleks, og valg af behandling afhænger blandt andet af tumorens primære udgangspunkt, proliferationsgrad, sygdomsbyrde og ekspresion af somatostatinreceptorer.

Ved behandling af pNET anvendes enten somatostatinanaloger (SSA'er) eller kemoterapi som 1. linjebehandling. Radionuklidbehandling (peptid receptor radionuklidterapi (PRRT)) gives i 2. eller 3. linje til patienter med SSTR-positive tumorer. Målrættede behandlinger som everolimus og sunitinib kan bruges som 2. eller 3. linjebehandling eller hos patienter, der ikke er kandidater til PRRT.

Ved behandling af ekstrapankreatisk GI-NETs G1-2 er SSA'er standard i 1. linje. Ved grad 3-neuroendokrine tumorer (G3-NET) er kemoterapi førstevalg. Ved sygdomsprogression kan PRRT anvendes hos patienter med SSTR-positive tumorer, mens everolimus kan overvejes i selekterede tilfælde.

Behandlingen af lunge-NET afhænger af både Ki-67 og SSTR-status. SSA'er anvendes som 1. linje ved langsomt voksende, SSTR-positive tumorer, mens 2. linjebehandling omfatter PRRT hos SSTR-positive patienter eller everolimus ved lav til moderat proliferationsgrad. Hos patienter med SSTR-negativ sygdom kan aktiv overvågning eller SSA anvendes i udvalgte tilfælde ved lav sygdomsbyrde, mens everolimus er førstevalg ved højere sygdomsbyrde.

På tværs af NET-typer anvendes SSA'er ofte i dele af sygdomsforløbet til at hæmme tumorvækst og reducere hormonrelaterede symptomer, dog kun hos et fåtal af patienter med lunge-NET.

Effekt og sikkerhed

Medicinerådets vurdering af cabozantinib er baseret på to direkte sammenligninger fra CABINET-studiet, som er et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, multicenter fase III-studie. Studiet sammenlignede effekt og sikkerhed mellem cabozantinib og placebo hos voksne patienter med inoperable eller metastatiske, vel- eller moderat differentierede epNET og pNET, som har haft sygdomsprogression efter mindst én tidligere systemisk behandling, med undtagelse af SSA'er. Studiet omfattede to uafhængige kohorter (epNET og pNET) og blev afbrudt tidligt på grund af tydelig effekt på progressionsfri overlevelse (median opfølgningstid for PFS: 10,2 mdr. og 13,8 mdr. for hhv. epNET-kohorten og pNET-kohorten). Herefter måtte patienter i placebo-armen få cabozantinib efter sygdomsprogression (overkrydsning). I praksis betyder det, at patienter i placebo-armen kunne modtage cabozantinib som efterfølgende behandling, hvilket ikke tilbydes som efterfølgende behandling i dansk klinisk praksis. Ansøger har justeret OS for overkrydsning ved brug af metoden *inverse probability of censoring weights* (IPCW). Medicinerådet vurderer, at IPCW-justeret OS bør ligge til grund for vurderingen af effekten på OS.

Medicinerådet vurderer, at cabozantinib forlænger tid til sygdomsprogression sammenlignet med placebo i både epNET- og pNET-kohorten. Da der ikke er proportionale hazarder, fortolkes effekten primært ud fra medianer og rater. For samlet overlevelse er det meget vanskeligt at vurdere effekten.



Medicinerådet vurderer, at der endnu ikke foreligger evidens for, at behandling med cabozantinib medfører en forlængelse af den samlede overlevelse sammenlignet med placebo. For epNET-kohorten er der dog en lille adskillelse af Kaplan Meier-kurverne, der kan indikere en overlevelsesgevinst, men dette skal fortolkes med forsigtighed, og det bemærkes, at det er uvist, om kurverne adskiller sig efter overkrydsning, da ansøger ikke har indsendt den overkrydsningsjusterede komparator-kurve. Medicinerådet vurderer, at der ikke er proportionale hazarder for OS - hverken før eller efter overkrydsning - hvilket betyder, at den relative effekt (HR) varierer over tid, og den konstante hazard ratio skal derfor fortolkes med forsigtighed. Vurderingen af OS bør derfor baseres på Kaplan-Meier kurverne, herunder medianværdier og rater, men disse er ikke indsendt af ansøger for IPCW-justeret OS for komparator, og datagrundlaget for vurdering af OS hviler derfor alene på IPCW-HR, der er behæftet med væsentlig usikkerhed grundet manglende proportionale hazarder.

Tabel A. Oversigt over effektestimater for PFS og OS fra CABINET

	epNET			pNET		
	Cabozantinib (N = 134)	Placebo (N = 69)	Resultat	Cabozantinib (N = 64)	Placebo (N = 31)	Resultat
Median PFS, mdr. (95 % CI)	8,5 (7,46; 12,45)	4,0 (3,02; 5,68)	4,5 mdr. (1,67; 7,33)	13,8 (8,87; 16,95)	4,5 (3,02; 5,75)	9,4 mdr. (5,10; 13,62)
18-mdr. PFS- rate, %	19,2 %	NE	NE	29,7 %	0,0 %	29,7 %- point
PFS HR (95 % CI)	0,38 (0,25; 0,58)			0,23 (0,12; 0,42)		
OS HR (95 % CI)	0,86 (0,56; 1,31)			0,95 (0,45; 2,00)		
IPCW-justeret OS HR (95 % CI)	■			■		

Behandling med cabozantinib medfører en dårligere sikkerhedsprofil end placebo.

Overordnet ses ingen konsistent eller vedvarende forskel i livskvalitet mellem cabozantinib-armen og placebo-armen i hhv. pNET- og epNET-kohorten.

Medicinerådet vurderer, at datagrundlaget er sparsomt og med kort opfølgning, har en heterogen studiepopulation og er forbundet med væsentlige usikkerheder. I epNET-kohorten omfatter studiepopulationen både gastrointestinale epNET og lunge-NET, selvom primærtumorsted er en kendt prognostisk faktor, og lunge-NET generelt er forbundet med dårligere prognose. Denne heterogenitet kan vanskeliggøre fortolkningen af effektestimaterne og reducere deres generaliserbarhed til mere homogene patientgrupper. Inklusion af patienter med forskellig prognose kan endvidere have påvirket de samlede effektestimater og potentielt medført en udfligning af behandlingseffekten, men den præcise betydning heraf er usikker.



Derudover er der betydelig heterogenitet i behandlingslinje i CABINET-studiet (1-8 tidligere behandlingslinjer), hvilket reducerer studiets beslutningsrelevans og overførbare til den tiltænkte behandlingslinje i dansk klinisk praksis. Samtidigt kan forskelle i behandlingslinje medføre, at interventions- og komparatorarmene ikke fuldt ud afspejler relevante kliniske alternativer. Endvidere modtog en betydelig andel af patienterne i CABINET-studiet efterfølgende systemisk behandling, hvilket afviger fra forventet dansk klinisk praksis og reducerer den eksterne validitet, idet overlevelsesresultaterne kan være påvirket af efterfølgende behandling. Forskelle i mængde og type af efterfølgende behandling mellem behandlingsarmene kan desuden have påvirket sammenligneligheden. En betydeligt større andel af patienterne i placebo-armen modtog efterfølgende behandling, herunder i vid udstrækning cabozantinib, hvilket potentielt kan have udlignet forskelle mellem behandlingsarmene og dermed påvirket vurderingen af den langsigtede kliniske effekt.

Omkostningseffektivitet

Medicinerådets sundhedsøkonomiske analyser er cost-utility-analyser baseret på en *partitioned survival model* til at estimere omkostningseffektiviteten af cabozantinib sammenlignet med BSC for de to kohorter.

Analysen tager udgangspunkt i PFS- og OS-data fra CABINET-studiet [3]. For hver kohorte fremskriver ansøger OS-data for cabozantinib med en parametriske ekstrapolationsmodel og modellerer herfra komparatorarmen via de overkrydsnings-justerede hazard-ratioer (IPCW-HR). Helbredsrelateret livskvalitet er målt med EORTC QLQ-C30 og mapet via EQ-5D-3L UK præferencevægte til EQ-5D-5L med danske præferencevægte.

Medicinerådet vurderer, som nævnt i den kliniske gennemgang, at der ikke er proportionale hazards, hvorfor en anvendelse af en konstant HR til modellering af overlevelsesgevinst i den sundhedsøkonomiske analyse er behæftet med væsentlig strukturel usikkerhed. På trods af denne usikkerhed anvender Medicinerådet ansøgers tilgang, da ansøger ikke har indsendt overkrydsningsjusterede KM-data for BSC, og Medicinerådet derfor ikke kan fremskrive armene separat. Nedenstående fortolkning af resultaterne skal derfor ses i tillæg til, at selve anvendelsen af en konstant HR til estimering af leveårsgevinsterne er forbundet med væsentlig strukturel usikkerhed, der ikke kan retningsbestemmes.

Resultatet af Medicinerådets hovedanalyse for epNET-kohorten viser, at de inkrementelle omkostninger mellem cabozantinib og BSC er ca. [redacted] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 0,7 QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [redacted] DKK per QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel B. Resultatet er meget følsomt overfor ændringer i den anvendte HR, hvor anvendelse af nedre grænse for konfidensintervallet for HR (HR=[redacted]) giver en ICER på ca. [redacted] DKK, mens øvre grænse (HR=[redacted]) medfører en negativ ICER (dyrere og dårligere). Resultatet er robust over for øvrige deterministiske følsomhedsanalyser. Resultatet af PSA'en viser, at usikkerheden forbundet med de inkluderede parametre påvirker både de inkrementelle omkostninger (fra ca. [redacted] DKK til [redacted] DKK) og de inkrementelle QALY-gevinster (mellem 0 og 1,5 QALY). I 1 % af simuleringerne observeres en negativ QALY-gevinst.



Der er i pNET-kohorten endnu ikke dokumenteret en overlevelsesgevinst af cabozantinib relativt til BSC – der er ingen adskillelse af KM-kurverne uden overkrydsningsjustering, og det er uvist om kurverne adskiller sig efter overkrydsningsjustering. Samtidig er selve anvendelse af IPCW-HR forbundet med væsentlig usikkerhed på grund af manglende proportionale hazarder, og derfor præsenteres resultaterne af analysen som to scenarier, der reflekterer forskelle i den relative effekt på overlevelse:

- Scenarie 1: IPCW-HR på [REDACTED] anvendes
- Scenarie 2: HR mellem behandlingsarmene sættes til 1

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse for pNET-kohorten viser, at de inkrementelle omkostninger mellem cabozantinib og BSC varierer mellem ca. [REDACTED] DKK og [REDACTED] DKK på tværs af scenarierne, mens QALY-gevinsten varierer mellem 0,2 og 0,9 QALY på tværs af scenarierne. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] og [REDACTED] DKK per QALY for de to scenarier, hvormed resultatet er meget følsomt overfor størrelsen af HR. Resultaterne er præsenteret i Tabel C og D. Ved anvendelse af nedre grænse for konfidensintervallet for HR (HR=[REDACTED]) er ICER'en ca. [REDACTED] DKK, mens øvre grænse (HR=[REDACTED]) medfører en negativ ICER (dyrere og dårligere). Resultatet af scenarie 1 er robust over for ændringer i nytteværdier, da QALY-gevinsten primært er drevet af en leveårsgevinst, mens resultatet i scenarie 2 er meget følsomt overfor ændringer i nytteværdierne, da QALY-gevinsten her er meget lille og drevet af forskelle i tid med progressionsfri sygdom og forskellen i nytteværdi før og efter progression. ICER'en i scenarie 2 varierer fra [REDACTED] til [REDACTED] DKK per QALY, når nytteværdierne i PF- og PD-stadiet enkeltvis hhv. sænkes og øges med 5 %. Resultatet af PSA'en viser, at usikkerheden forbundet med de inkluderede parametre påvirker både de inkrementelle omkostninger (fra ca. [REDACTED] DKK til [REDACTED] DKK) og de inkrementelle QALY-gevinster (mellem -2 og 3 QALY). I henholdsvis 6 % af simuleringerne i scenarie 1 og 18 % i scenarie 2 observeres en negativ QALY-gevinst.

Tabel B. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse for epNET-kohorten, diskonterede tal

	Cabozantinib	BSC	Forskel
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	2,64	1,76	0,88
Totale QALY	1,92	1,25	0,66
Forskel i omkostninger per vundet leveår	Beregnet med AIP: 528.304 DKK Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK		
Forskel i omkostninger per vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 701.271 DKK Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK		



Tabel C. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse for pNET-kohorten, diskonterede tal. Scenarie 1

	Cabozantinib	BSC	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	4,38	3,36	1,02
Totale QALY	3,41	2,52	0,89
Forskel i omkostninger per vundet leveår		Beregnet med AIP: 576.110 DKK Beregnet med SAIP: ■ DKK	
Forskel i omkostninger per vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 660.501 DKK Beregnet med SAIP: ■ DKK	

Tabel D. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse for pNET-kohorten, diskonterede tal. Scenarie 2

	Cabozantinib	BSC	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	4,38	4,38	0,00
Totale QALY	3,41	3,26	0,15
Forskel i omkostninger per vundet leveår		Ikke angivet, da ingen leveårsgevinst	
Forskel i omkostninger per vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 3.599.791 DKK Beregnet med SAIP: ■ DKK	

Budgetkonsekvenser

Budgetkonsekvenserne er beregnet over en femårig periode, hvor ■ patienter per år forventes at være kandidater til behandling med cabozantinib. I år 5 estimeres de samlede budgetkonsekvenser til ca. ■ DKK i epNET-kohorten og ca. ■ DKK i scenarie 1 samt ■ DKK i scenarie 2 i pNET-kohorten. Da patientantallet er forbundet med usikkerhed, har Medicinrådet gennemført en følsomhedsanalyse med et lavere patientantal på ■ patienter årligt. I denne analyse estimeres budgetkonsekvenserne i år 5 til ca. ■ DKK i epNET-kohorten og ca. ■ DKK i scenarie 1 samt ■ DKK i scenarie 2 i pNET-kohorten.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	15
1.1	Om vurderingen	15
1.2	Neuroendokrine tumorer (epNET, pNET)	15
1.3	Cabozantinib	17
1.4	Nuværende behandling	18
2.	Sundhedsøkonomisk model.....	19
2.1	Analysetype.....	19
2.2	Grundantagelser	19
2.3	Datagrundlag for patientbevægelser	20
2.4	Modeltype og modelstruktur.....	20
3.	Effekt og sikkerhed	21
3.1	Litteratursøgning.....	21
3.2	Kliniske studier	22
3.2.1	CABINET	23
3.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	25
3.3.1	Population.....	25
3.3.2	Intervention	28
3.3.3	Komparator	29
3.3.4	Efterfølgende behandling	29
3.3.5	Effektmål	30
3.4	Sammenligning af effekt	30
3.4.1	Analysemetode	30
3.4.2	Oversigt over effektestimater	32
3.4.3	Progressionsfri overlevelse (PFS)	33
3.4.4	Samlet overlevelse (OS)	40
3.4.5	Respons (ORR, DoR og DCR).....	47
3.5	Sammenligning af sikkerhed	48
3.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	52
4.	Fremskrivning af patientbevægelser	53
4.1	Fremskrivning ved brug af parametriske ekstrapolationsmodeller	53
4.1.1	Fremskrivning af behandlingsvarighed	53
4.2	Opsummering og validitet af fremskrevne patientbevægelser	58
5.	Helbredsrelateret livskvalitet	59
5.1	Inkluderede instrumenter for HRQoL	59
5.1.1	EORTC QLQ-C30	60
5.1.1.1	Instrument og studiedesign	60
5.1.1.2	Dataindsamling	60
5.1.1.3	Resultater	62



5.1.2	EORTC QLQ-GINET21	63
5.1.2.1	Instrument og studiedesign	63
5.1.2.2	Dataindsamling	63
5.1.2.3	Resultater	64
5.1.3	Patients' Global Impression of Change (PGIC)	64
5.1.3.1	Instrument og studiedesign	64
5.1.3.2	Dataindsamling	64
5.1.3.3	Resultater	64
5.1.4	Medicinrådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet	64
5.2	Nytteværdier	65
5.2.1	Grundlag for beregning af nytteværdier	65
5.2.2	Beregning af nytteværdier	65
5.2.3	Resultater for nytteværdier	66
5.2.4	Medicinrådets vurdering af nytteværdier	67
6.	Omkostninger	68
6.1	Lægemedielomkostninger	69
6.1.1	Co-medicinering	70
6.2	Hospitalsomkostninger	71
6.2.1	Administrationsomkostninger	71
6.2.2	Monitoreringsomkostninger	71
6.2.3	Uønskede hændelser	73
6.2.4	Fortsat brug af SSA'er	73
6.3	Patientomkostninger	74
7.	Opsummering af ændringer fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse til Medicinrådets analyse	75
8.	Resultat af den sundhedsøkonomiske analyse	76
8.1	Resultat af Medicinrådets analyse i epNET-kohorten	76
8.2	Resultat af Medicinrådets analyse i pNET-kohorten	77
8.3	Medicinrådets følsomhedsanalyser	79
9.	Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse	86
10.	Budgetkonsekvenser	88
10.1	Estimat af patientantal og markedsandel	88
10.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	89
10.2.1	Resultat af følsomhedsanalyser for budgetkonsekvensanalysen	90
11.	Referencer	92
12.	Sammensætning af fagudvalg	95
13.	Versionslog	96



14. Bilag	97
14.1 Godkendte indikationer af cabozantinib hos EMA	97
14.2 Efterfølgende behandling	98
14.3 Proportionale hazarder.....	99
14.3.1 Test for proportionale hazarder for PFS	99
14.3.2 Test for proportionale hazarder for OS.....	101
14.4 Supplerende analyser opdelt på lunge-NET.....	103
14.5 Supplerende analyser opdelt på GI-NET	103
14.6 Alvorlige uønskede hændelser.....	104
14.7 Helbredsrelateret livskvalitet.....	106
14.7.1 Besvarelser i HRQoL-målinger.....	106
14.7.2 Resultater for EORTC QLQ-GINET21	108
14.7.3 Resultater for PGIC.....	113
14.8 Håndtering af uønskede hændelser.....	114



Om Medicinrådets anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbare til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 95.



Begreber og forkortelser

AEs:	<i>Uønskede hændelser (adverse events)</i>
AIP:	<i>Apotekernes indkøbspris</i>
BIRC:	<i>Blinded Independent Radiology Review Committee</i>
BSC:	<i>Best supportive care</i>
CR:	<i>Komplet respons (complete respons)</i>
DCR:	<i>Sygdomskontrolrate (Disease Control Rate)</i>
DoR:	<i>Responsvarighed (Duration of Response)</i>
DSMB:	<i>Alliance Data Safety Monitoring Board</i>
ECOG:	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA:	<i>Det Europæiske Lægemiddelagentur (European Medicines Agency)</i>
EORTC QLQ-C30:	<i>Generisk kræftspecifikt livskvalitetsinstrument</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
epNET:	<i>Ekstra-pankreatiske neuroendokrine tumorer</i>
EQ-5D:	<i>European Quality of Life, 5 Dimensions, 5 Levels or 3 levels</i>
FDA:	<i>Det amerikanske lægemiddelagentur (Food and Drug Administration)</i>
GI-NET:	<i>Gastrointestinale neuroendokrine tumorer</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
HRQoL:	<i>Helbredsrelateret livskvalitet (Health-Related Quality of Life)</i>
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
IPCW:	<i>Inverse Probability of Censoring Weights</i>
IPSEN	<i>Institut Produits Synthèse</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
MMRM:	<i>Linear Mixed Models for Repeated Measures</i>
NEC:	<i>Neuroendokrine carcinomer</i>



NEN:	<i>Neuroendokrine neoplasier</i>
NET:	<i>Neuroendokrine tumorer</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
ORR:	<i>Objektiv responsrate</i>
OS:	<i>Samlet overlevelse (Overall Survival)</i>
PD:	<i>Sygdomsprogression (Progressive Disease)</i>
PF:	<i>Progressionsfri sygdom (Progression Free)</i>
PFS:	<i>Progressionsfri overlevelse (Progression Free Survival)</i>
PICO:	<i>Population, intervention, komparator og effektmål (Population, Intervention, Comparator and Outcome)</i>
pNET:	<i>Pankreatiske neuroendokrine tumorer</i>
PR:	<i>Delvis respons (Partial respons)</i>
PRRT:	<i>Peptid receptor radionuklidterapi</i>
PSA:	<i>Probabilistisk følsomhedsanalyse</i>
QALY:	<i>Kvalitetsjusteret leveår (Quality-Adjusted Life-Years)</i>
QLQ-GINET21:	<i>NET-specifik livskvalitet</i>
RCT:	<i>Randomiseret kontrolleret studie (Randomised Controlled Trial)</i>
RECIST:	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RR:	<i>Relativ risiko</i>
SAEs:	<i>Alvorlige uønskede hændelse (serious adverse events)</i>
SAIP:	<i>Sygehusapotekernes indkøbspris</i>
SE:	<i>Standardfejl (Standard error)</i>
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
SSA:	<i>Somatostatinanaloger</i>
SSTR:	<i>Somatostatinreceptorer</i>
TNM:	<i>T = Tumor, N = Node (lymfeknuder), M = Metastaser</i>
TTD:	<i>Tid til behandlingsophør (Time-to-Treatment-Discontinuation)</i>



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet cabozantinib til behandling af voksne patienter med inoperable eller metastatiske, veldifferentierede ekstra-pankreatiske (epNET) og pankreatiske (pNET) neuroendokrine tumorer, som har haft sygdomsprogression efter mindst én tidligere systemisk behandling med undtagelse af somatostatinanaloger (SSA'er). I denne vurdering vurderes cabozantinib som supplement til *best supportive care* (BSC) til specifikt 4. linje for pNET og epNET (ekskl. lunge-NET) og 2. linje for lunge-NET.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB.

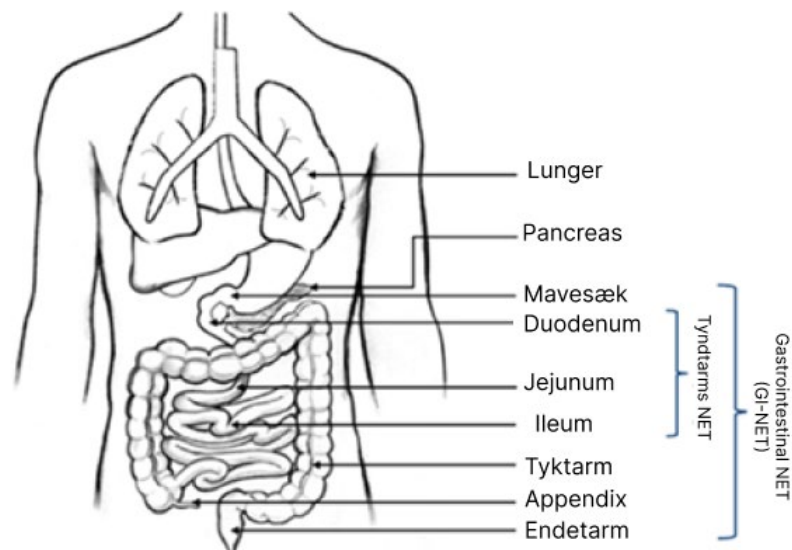
IPSEN AB fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa d. 23. juli 2025.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende tværgående kræftlægemidler og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Neuroendokrine tumorer (epNET, pNET)

Neuroendokrine neoplasier (NEN) er en sjælden og heterogen gruppe af tumorer, der kan opstå i flere organer [4]. NEN inddeles i veldifferentierede neuroendokrine tumorer (NET) og lavt differentierede neuroendokrine carcinomer (NEC). NET udgør hovedparten og har typisk et langsomt progredierende forløb, mens NEC er aggressive og hurtigt progredierende [4].

NET forekommer hyppigst i pancreas, lunger og mave-tarm-kanalen, men kan også opstå i andre organer såsom bryst og prostata [4]. NET betegnes efter deres anatomiske udgangspunkt, eksempelvis pNET i pancreas, lunge-NET i lungerne og gastrointestinale NET (GI-NET) i mave-tarm-kanalen [5]. For GI-NETs, der opstår uden for pancreas, anvendes betegnelsen epNET (se Figur 1).



Figur 1. Illustration af primære tumorlokalisationer for NET [6]

Note: Illustrationen viser de hyppigste tumor lokalisationer indenfor NET. I rapporten behandles alle ikke-pankreatiske NET under epNET-kohorten. Dvs. at GI-NETs og lunge NET indgår i epNET, mens pancreas NET indgår i pNET-kohorten. **Forkortelser:** GI = gastrointestinal; NET = neuroendokrine tumorer

NETs klassificeres efter primærlokalisering, histologisk differentieringsgrad, proliferationsaktivitet, TNM-stadium og funktionel status [4]. Primærlokalisering angiver tumorens oprindelsessted, som har betydning for prognose og behandling, mens TNM-stadiet beskriver sygdommens udbredelse fra stadium I til IV baseret på tumorens størrelse, regional lymfeknudestatus og tilstedeværelse af fjernmetastaser [5]. Funktionel status angiver, om tumoren er hormonproducerende, medførende kliniske hormonsyndromer, eller om tumoren er ikke-funktionel. Tumorgrad fra lav til høj (G1–G3) fastlægges ud fra mitosetælling og Ki-67-indeks, hvor Ki-67-indekset er et mål for proliferationsaktiviteten, som afspejler tumorens aggressivitet [7,8]. Endvidere er NET karakteriseret ved ekspresion af somatostatinreceptorer (SSTR), hvilket er afgørende for anvendelse af funktionel billeddiagnostik og mulighed for receptortargetet behandling [4].

Familier disposition kan i sjældne tilfælde forårsage NET, men i øvrigt er årsagerne til sygdommene ringe belyst. Sygdommen forekommer nogenlunde lige hyppigt hos begge køn og ses ofte hos personer over 50 år.

NET kan være vanskelige at diagnosticere, da symptomerne ofte er uspecifikke og udvikles langsomt, hvilket medfører, at en betydelig andel af patienterne diagnosticeres i et avanceret stadium. Sygdomsmanifestationen varierer efter tumorens lokalisering og hormonelle aktivitet [11]. epNET giver typisk mavesmerter, diarré og andre ændringer i afføringsmønstre, og nogle patienter kan have serotoninrelaterede symptomer som *flushing* (rødme af huden). Lunge-NET præsenterer sig oftest med respiratoriske symptomer såsom hoste, åndenød og træthed. pNET kan give uspecifikke symptomer som mavesmerter, vægttab og kvalme ved ikke-funktionelle tumorer, mens funktionelle pNET kan give hormonrelaterede symptomer, afhængigt af hvilket hormon der overproduceres [1]. Symptomerne kan være langvarige og medføre reduceret livskvalitet [2].



Overlevelsen ved NETs varierer afhængigt af sygdomsstadie og primærtumorens placering. Lokalt avancerede NETs, som har spredt sig til nærliggende strukturer, men uden fjerne metastaser, har en medianoverlevelse omkring 10 år. Ved metastatisk NET ligger medianoverlevelsen mellem ca. 2 til 5 år, afhængigt af tumorens lokalisering [12]. Femårsoverlevelsen for patienter med stadie IV pNETs er 26 %, mens femårsoverlevelsen for lunge-NETs i samme stadie er 12 %. Femårsoverlevelsen for GI-NETs varierer fra ca. 21 %-92 % for veldifferentierede NETs [13].

Der findes ingen entydige nationale opgørelser over incidens og prævalens for de enkelte NET-undergrupper i Danmark, og tilgængelige estimater bør tolkes med forsigtighed. Det anslås, at der årligt er ca. 130 nye tilfælde af undergrupperne pNET samt ca. 420 nye tilfælde af epNET. Derudover diagnosticeres ca. 170 patienter årligt med lunge-NET. Samlet vurderes forekomsten af NET dermed at udgøre ca. 720 nye tilfælde om året på tværs af de tre hovedgrupper. Medicinrådet vurderer, at der blandt disse årligt vil være ca. 30 voksne patienter med inoperable eller metastatiske, veldifferentierede epNET (inklusive lunge-NET) eller pNETs, hvor øvrige relevante behandlingsmuligheder er udtømte, som vil være kandidater til behandling med cabozantinib. Det estimerede patientantal er forbundet med usikkerhed, og der gennemføres derfor en følsomhedsanalyse med 10 patienter årligt for at belyse usikkerheden i budgetkonsekvenserne (afsnit 10).

1.3 Cabozantinib

Cabozantinib (Cabometyx) er en peroral multikinasehæmmer, der blokerer flere centrale receptorer, blandt andet VEGFR2, MET, AXL, RET, KIT og FLT3. Disse signalveje spiller en vigtig rolle for kræftcellers evne til at danne nye blodkar, vokse og trænge ind i det omkringliggende væv. Ved at hæmme disse processer reducerer cabozantinib både tumorens blodforsyning og de vækst- og spredningssignaler, som kræftcellerne er afhængige af. Dette bremser tumorvækst og mindsker – i dyremodeller – risikoen for metastasering [14].

Cabozantinib blev godkendt af Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) d. 23. juli 2025 til behandling af voksne patienter med inoperable eller metastatiske, veldifferentierede epNET og pNET neuroendokrine tumorer, som har haft sygdomsprogression efter mindst én tidligere systemisk behandling, med undtagelse af behandling med SSA'er. I Danmark forventes cabozantinib anvendt, når øvrige behandlingsmuligheder er udtømte. For pNET og epNET (ekskl. lunge-NET) kan behandling gives i 4. linje som supplement til BSC, mens cabozantinib for lunge-NET, hvor behandlingsmulighederne er færre, kan indgå i 2. linje som supplement til BSC.

Den anbefalede dosis er 60 mg oralt én gang dagligt. Behandlingen kan fortsætte indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Ved uacceptabel toksicitet eller alvorlige bivirkninger kan behandlingen dosisreduceres eller stoppes midlertidigt. Ved dosisreduktion anbefales en daglig dosis på 40 mg eller 20 mg [15].



EMA har godkendt cabozantinib til andre indikatorer [15], jf. bilag 14.1. Blandt disse har Medicinrådet vurderet cabozantinib til behandling af avanceret renalcellekarcinom (monoterapi og kombination med nivolumab) samt hepatocellulært karcinom. Ingen af disse indikationer blev anbefalet af Medicinrådet [16,17].

1.4 Nuværende behandling

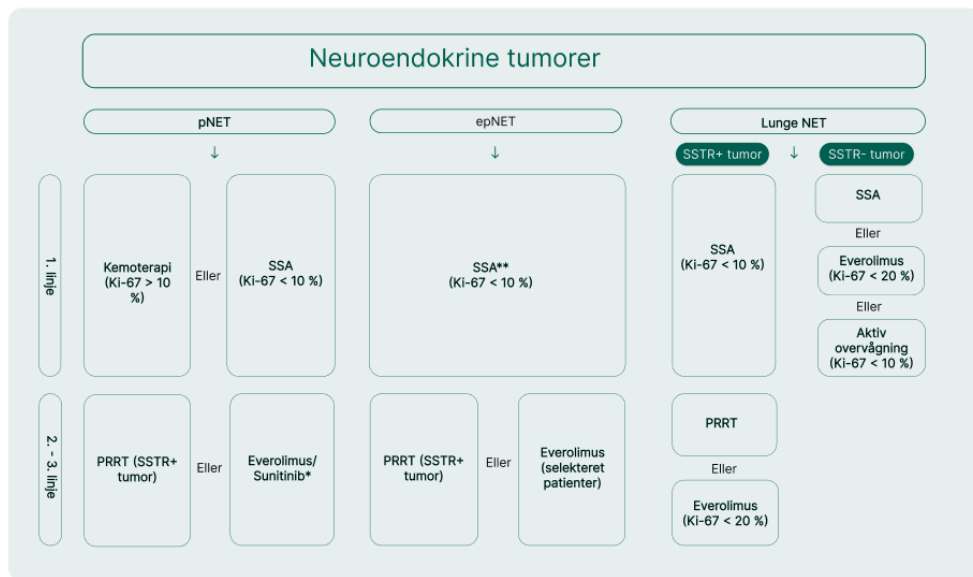
Behandlingsformålet ved epNET og pNET, når tumoren ikke kan fjernes kirurgisk, er at forlænge overlevelsen, bremse sygdomsprogression og bevare patienters livskvalitet.

Hos patienter med avanceret/progredieret pNET anvendes enten somatostatinanaloger (SSA'er) eller kemoterapi som 1. linjebehandling afhængigt af tumorens proliferationsgrad og sygdomsbyrde. Da SSA'er både dæmper hormonproduktion og hæmmer tumorvækst, anvendes de ved et lavt Ki-67 indeks (< 10 %), som afspejler tumorens væksthastighed. Kemoterapi anvendes primært ved mere aggressive tumorer, herunder ved højere Ki-67 eller betydelig tumorbyrde. Radionuklidbehandling (også kaldet peptid receptor radionuklidterapi (PRRT)) gives som 2. eller 3. linje til patienter med SSTR-positive tumorer, dvs. tumorer med somatostatinreceptorer, der kan optage behandlingen. Målrettede behandlinger som everolimus og sunitinib kan bruges som 2. eller 3. linjebehandling eller hos patienter, der ikke er kandidater til PRRT [18].

Ved behandling af ekstra-pankreatisk GI-NETs G1-2, er SSA'er standard i 1. linje ved tumorer med Ki-67 < 10 %. I 2. eller 3. linjebehandling kan PRRT anvendes hos patienter med SSTR-positive tumorer, mens everolimus kan overvejes i selekterede tilfælde, hvor evidensen er mere begrænset [18]. Ved en grad 3-neuroendokrine tumorer (G3-NET) i mave-tarm-kanalen – dvs. vel-differentierede, men hurtigt voksende NETs med Ki-67 over 20 % – er kemoterapi eller – i sjældne tilfælde – everolimus 1. linjebehandling [18]. Yderligere behandlingsmuligheder efter progression afhænger af individuel vurdering og kan inkludere forskellige kemoterapiregimer eller gentagen PRRT.

Behandlingen af avancerede lunge-NETs afhænger primært af både Ki-67 og SSTR-status. Til patienter med SSTR positiv sygdom anvendes SSA'er som 1. linjebehandling ved langsomt voksende tumorer, typisk ved Ki-67 < 10 %. 2. linjebehandling omfatter PRRT hos SSTR-positive patienter eller everolimus, typisk ved tumorer med lav til moderat proliferationsrate (Ki-67 < 20 %) [19]. Til patienter med SSTR negativ sygdom anvendes også SSA i udvalgte tilfælde eller aktiv overvågning ved lav tumorbyrde og lav Ki-67 (typisk < 10%), mens everolimus er førstevalg ved højere sygdomsbyrde og Ki-67 < 20%.

På tværs af NET-typerne bruges SSA'er ofte igennem hele eller dele af sygdomsforløbet med henblik på at nedbringe tumorvækst og reducere hormonrelaterede symptomer, såfremt der er hormonoverproduktion [18]. SSA'er bruges imidlertid kun hos det fåtal af patienter med lunge-NET, hvor tumoren giver anledning til hormonrelaterede symptomer.



Figur 2. Illustration af behandlingsalgoritme [18,19]

Note: Behandlingsvalg afhænger af tumorbiologi, Ki-67, SSTR-status og patientens tilstand.

*hvis ikke egnet til PRRT. **Ved tilfælde af G3 tumor gives derimod kemoterapi i 1. linje.

Forkortelser: NET = neuroendokrine tumor; SSA = Somatostatinanaloger; PRRT = peptid receptor radionuklidterapi; SSTR+ = somatostatinreceptorer der er positive (dvs. kan optage behandlingen); SSTR- = somatostatinreceptorer der er negative (dvs. ikke kan optage behandlingen)

2. Sundhedsøkonomisk model

2.1 Analysetype

Den sundhedsøkonomiske analyse er en cost-utility-analyse af de inkrementelle omkostninger per vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med cabozantinib sammenlignet med *Best Supportive Care* (BSC) i epNET- og pNET-kohorten.

Medicinrådets vurdering og valg af analysetype

Medicinrådet anvender ansøgers valg af analysetype.

2.2 Grundantagelser

I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes et begrænset samfundsperspektiv. Den gennemsnitlige alder for patienterne ved opstart af behandling er ■ år i epNET-kohorten og ■ år i pNET-kohorten, og den anvendte tidshorisont i den sundhedsøkonomiske analyse er 40 år.



Ansøger anvender en cykluslængde på fire uger. Ansøger anvender halvcyklus-korrektion af alle effekter og relevante omkostninger. Ansøger har anvendt en diskonteringsrate på 3,5 %, jf. Medicinrådets metodevejledning.

Ansøger har anvendt aldersjustering af nytteværdier (se afsnit 5.2) og justering for baggrunds dødelighed (se afsnit 3.4.4) i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning.

Medicinrådets vurdering af grundantagelser

Medicinrådet er enige i ansøgers grundantagelser.

2.3 Datagrundlag for patientbevægelser

Analysen er baseret på voksne patienter med epNET (inkl. patienter med lunge-NET) eller pNET fra head-to-head studiet CABINET [3]. Fra studiet anvendes data for progressionsfri overlevelse (PFS), samlet overlevelse (OS) og data på behandlingsvarighed. Se afsnit 3.4.3, 3.4.4 og 4.1.1, hvor disse data gennemgås og fremskrives.

Medicinrådets vurdering af datagrundlag

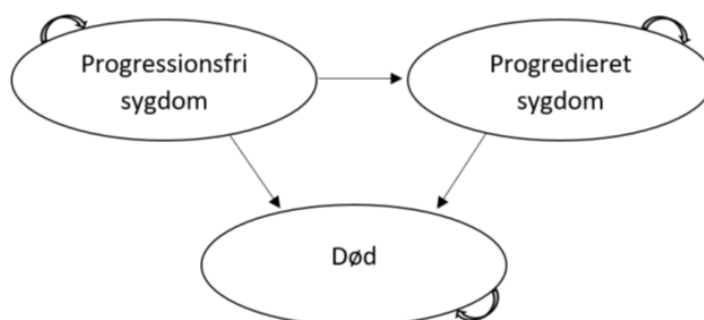
Medicinrådet vurderer, at det anvendte data kan danne grundlag for den sundhedsøkonomiske analyse.

2.4 Modeltype og modelstruktur

Ansøger har indsendt en *partitioned survival-model* med tre gensidigt udelukkende helbredsstadier:

- Progressionsfri (PF)
- Progredieret (PD)
- Død

Patienterne starter i PF-stadiet og bevæger sig over i PD-stadiet ved progression eller til stadiet død, se Figur 3. Fra PD-stadiet kan patienterne udelukkende bevæge sig til det absorberende stadie død.



Figur 3. Illustration af strukturen i den sundhedsøkonomiske model



Patienternes bevægelse gennem modellen baseres på ekstrapoleret PFS- og OS-data. Patienternes tid i PF-stadiet bestemmes ud fra den modellerede PFS-kurve. Den samlede tid, patienterne befinder sig i PD-stadiet, estimeres ud fra de modellerede PFS- og OS-kurver, som den andel patienter, der hverken befinder sig i PF-stadiet eller i stadiet død. Andelen af patienter i stadiet død estimeres på baggrund af den modellerede OS-kurve.

Fremskrivning af hhv. PFS- og OS-data beskrives i afsnit 3.4.3 og 3.3.4, mens fremskrivning af behandlingsvarighed beskrives i afsnit 4.1.1.

Gennemsnitlig varighed i de enkelte helbredsstadier samt beskrivelse af den samlede validitet af patientbevægelserne fremgår af afsnit 4.2.

Medicinrådets vurdering af modeltype og modelstruktur

Medicinrådet anvender ansøgers valg af modeltype og modelstruktur.

3. Effekt og sikkerhed

3.1 Litteratursøgning

Medicinrådets vurdering af cabozantinib er baseret på en direkte sammenligning fra CABINET-studiet, som sammenligner effekt og sikkerhed mellem cabozantinib og placebo hos voksne patienter med inoperable eller metastatiske, veldifferentierede epNET og pNET, som har haft sygdomsprogression efter mindst én tidligere systemisk behandling med undtagelse af SSA'er. Eftersom der ikke foreligger andre relevante studier for denne kliniske situation, har ansøger ikke gennemført en systematisk litteraturgennemgang.

I Tabel 1 fremgår studiekarakteristika for CABINET-studiet, der ligger til grund for vurderingen.



3.2 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studie:

Tabel 1. Studiekarakteristika for CABINET [3]

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål og opfølgningstid	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
CABINET [CT03375320]	Patienter med inoperable eller metastatiske, veldifferentierede epNET og pNET som har haft sygdomsprogression efter mindst én tidligere systemisk behandling, med undtagelse af SSA'er.	60 mg oral cabozantinib én gang dagligt indtil progression eller uacceptabel toksicitet.	Placebo oralt én gang dagligt	Primært endepunkt <ul style="list-style-type: none">Progressionsfri overlevelse (PFS) vurderet ved <i>Blinded Independent Radiology Review Committee</i> (BIRC) iht. RECIST (v. 1.1):<ul style="list-style-type: none">I epNET-kohorten var den mediane opfølgningstid 10,2 mdr.I pNET-kohorten var den mediane opfølgningstid 13,8 mdr. Sekundære endepunkter <ul style="list-style-type: none">Samlet overlevelse (OS):<ul style="list-style-type: none">I epNET-kohorten var den mediane opfølgningstid 24,2 mdr.I pNET-kohorten var den mediane opfølgningstid 23,1 mdr.Objektiv responsrate (ORR), responsvarighed (DoR) og sygdomskontrolrate (DCR) vurderet ved BIRC iht. RECIST (v. 1.1)	PFS og OS



3.2.1 CABINET

CABINET var et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, multicenter fase III-studie, der undersøgte forskelle i effekt og sikkerhed mellem cabozantinib og placebo ved behandling af voksne patienter med inoperable eller metastatiske, veldifferentierede epNET og pNET, som har haft sygdomsprogression efter mindst én tidligere systemisk behandling med undtagelse af SSA'er. Som tidligere nævnt anvendes betegnelsen epNET i klinisk praksis ofte om NET, der opstår uden for pancreas, typisk med fokus på GI-NET. I CABINET-studiet anvendes epNET-begrebet imidlertid i en bredere forstand, hvor alle ikke-pankreatiske NET kategoriseres som epNET, herunder også lunge-NET. Dette skyldes, at CABINETs kohorteinddeling er designet ud fra "pancreatic vs. non-pancreatic" frem for kliniske undergrupper, og derfor indgår lunge-NET som en del af epNET-kohorten.

Alle patienterne havde modtaget tidligere systemisk behandling i form af målrettede behandlinger og var enten progredieret eller intolerante over for mindst én tidligere behandlingslinje. Studiet havde til formål at vurdere, om cabozantinib kunne forbedre progressionsfri overlevelse sammenlignet med placebo, samt at evaluere objektiv respons (ORR) og sikkerhedsprofilen hos patientpopulationen.

Studiet startede i juli 2018 og fortsatte til data cut-off d. 24. august 2023, hvor analyserne blev afsluttet efter en anbefaling fra det uafhængige *Alliance Data Safety Monitoring Board* (DSMB) om tidlig afbrydelse i begge kohorter pga. tydelig effekt af cabozantinib på progressionsfri overlevelse.

Studiet omfattede to uafhængige patientkohorter, hvor patienter blev randomiseret separat i de to kohorter i et 2:1-forhold til enten cabozantinib eller placebo. I epNET-kohorten blev 203 patienter inkluderet, heraf 134 i cabozantinib-armen og 69 i placebo-armen. I pNET-kohorten blev 95 patienter inkluderet, heraf 64 i cabozantinib-armen og 31 i placebo-armen. For epNET-kohorten var randomiseringen stratificeret efter samtidig behandling med somatostatinanaloger samt primær tumorlokalisering, opdelt i mellemarm (*midgut*) og ukendt primær tumorlokalisering versus øvrige lokaliseringer i mave-tarm-kanalen uden for pancreas (*non-midgut*) og lunger, mens randomiseringen i pNET-kohorten var stratificeret efter samtidig behandling med somatostatinanaloger og tidligere behandling med sunitinib. De primære effektanalyser var stratificerede i overensstemmelse med randomiseringen.

Studiets primære endepunkt var progressionsfri overlevelse (PFS), som blev defineret som tiden fra randomisering til enten dokumenteret sygdomsprogression iht. RECIST 1.1 eller død uanset årsag, vurderet af BIRC. Studiets sekundære endepunkter var samlet overlevelse (OS), som blev defineret som tiden fra randomisering til død af enhver årsag, objektiv responsrate (ORR), som blev defineret som andelen af patienter, der opnår enten komplet respons (CR) eller delvis respons (PR) af behandlingen. Derudover blev følgende endepunkter vurderet:

- Varigheden af respons (DoR) blev defineret som tiden fra dokumenteret partiel eller komplet respons (PR/CR) til dokumenteret radiologisk progression vurderet iht. RECIST (v. 1.1).



- Sygdomskontrolrate (DCR), defineret som andelen af patienter med bedste samlede respons (BOR) bestående af CR, PR eller stabil sygdom vurderet i henhold til RECIST (version 1.1).
- Sikkerheden blev vurderet gennem hyppigheden af uønskede hændelser (AEs), alvorlige uønskede hændelser (SAEs), grad 3–4 behandlingsrelaterede AEs, samt andel af patienter med dosisreduktioner og behandlingsophør som følge af bivirkninger.
- Helbredsrelateret livskvalitet blev vurderet i et valgfrit supplerende delstudie ved brug af EORTC QLQ-C30 (generisk kræftspecifikt livskvalitetsinstrument) og QLQ-GINET21 (NET-specifik livskvalitet). Spørgeskemaer blev udfyldt ved baseline og derefter ca. hver 12. uge.

Inklusionskriterier omfattede voksne (≥ 18 år) med histologisk bekræftet, lokalt avanceret eller metastatisk, vel- eller moderat differentieret NET (WHO-grad 1–3) af epNET- eller pNET-type. Patienterne skulle have dokumenteret sygdomsprogression inden for de seneste 12 måneder i henhold til RECIST 1.1, en ECOG-performance status på 0–2 samt tidligere have modtaget mindst én FDA-godkendt systemisk behandling. Fortsat behandling med SSA'er var tilladt, hvis dosis havde været stabil i mindst to måneder.

Eksklusionskriterier omfattede patienter med lavt differentieret neuroendokrint carcinom, neuroendokrin tumor af høj grad uden angivelse af differentieringsgrad, manglende RECIST-verificeret progression eller ECOG-performance status > 2 [3].

Effektanalyserne blev udført for *intention-to-treat*-populationen (ITT), mens sikkerhedsanalyserne omfattede alle patienter, der havde modtaget mindst én dosis af studiebehandlingen i den pågældende arm. I epNET-kohorten var den mediane opfølgningstid for PFS 10,2 mdr. og 24,2 mdr. for OS. I pNET-kohorten var den mediane opfølgningstid for PFS 13,8 mdr. og 23,1 mdr. for OS.



3.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Voksne patienter med inoperable eller metastatiske, veldifferentierede epNET og pNET, som har haft sygdomsprogression efter mindst én tidligere systemisk behandling med undtagelse af SSA'er	Populationen er overordnet repræsentativ for dansk klinisk praksis, men vurderingen er forbundet med usikkerhed på grund af sygdommens sjældenhed og heterogenitet.	Samme som effekt og sikkerhed.
Intervention	Cabozantinib (60 mg peroralt) dagligt indtil progression eller uacceptabel toksicitet.	Interventionen er i overensstemmelse med forventet dansk klinisk praksis.	Samme som effekt og sikkerhed.
Komparator	Placebo (peroralt) dagligt	Komparator er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis.	Samme som effekt og sikkerhed.
Effektmål	OS, PFS (BIRC), ORR, DoR, DCR	Effektmålene er relevante.	OS og PFS.

3.3.1 Population

Studiepopulationens baselinekarakteristika i CABINET studiet er præsenteret i Tabel 3.

Tabel 3. Studiepopulationens baselinekarakteristika i CABINET [6]

	epNET		pNET	
	Cabozantinib (N = 134)	Placebo (N = 69)	Cabozantinib (N = 64)	Placebo (N = 31)
Median alder (interval) år	66 (28-86)	66 (30-82)	59,5 (29-79)	64 (39-79)
Kvinder, n (%)	74 (55)	31 (45)	27 (42)	13 (42)
ECOG performance status score, n (%)				
0	49 (37)	32 (46)	35 (55)	15 (48)
1	84 (63)	36 (52)	28 (44)	16 (52)
2	1 (0,7)	1 (1,4)	1 (1,6)	0



	epNET		pNET	
	Cabozantinib (N = 134)	Placebo (N = 69)	Cabozantinib (N = 64)	Placebo (N = 31)
Primær tumorlokalisering, n (%)				
Pancreas	4 (3,0) [§]	3 (4,3) [§]	62 (97)	30 (97)
Lunger	27 (20)	12 (17)	-	-
Mavesæk	3 (2,2)	2 (2,9)	1 (1,6) [§]	0
Tyndtarm (inkl. duodenum, jejunum, ileum)	37 (28)	29 (42)	1 (1,6) [§]	0
Appendix	1 (0,7)	0		
Blindtarm	3 (2,2)	0	0	1 (3,2) [§]
Tyktarm	2 (1,5)	0	-	-
Endetarm	5 (3,7)	6 (8,7)	-	-
Thymuskirtel	6 (4,5)	4 (5,8)	-	-
Ukendt*	22 (16)	2 (2,9)	-	-
Andet†	24 (18)	11 (16)	-	-
Tumorgrad, n (%)				
Grad 1	37 (28)	15 (22)	14 (22)	7 (23)
Grad 2	86 (64)	48 (70)	39 (61)	19 (61)
Grad 3	8 (6)	5 (7,2)	8 (13)	3 (9,7)
Ukendt‡	3 (2,2)	1 (1,4)	3 (4,7)	2 (6,5)
Hormonsyndrom: funktionel tumor, n (%)	41 (31)	25 (36)	11 (17)	5 (16)
Tidligere systemiske behandlinger ekskl. somatostatinanalog, median (interval)	2 (1-5)	2 (1-6)	3 (1-8)	2 (1-7)
Tidligere systemisk behandling, n (%)				
Somatostatinanalog	124 (93)	64 (93)	63 (98)	30 (97)
Lu-177 dotatate	80 (60)	41 (59)	38 (59)	18 (58)
Everolimus	96 (72)	44 (64)	51 (80)	25 (81)
Temozolomid med eller uden capecitabin	43 (32)	20 (29)	43 (67)	16 (52)



	epNET		pNET	
	Cabozantinib (N = 134)	Placebo (N = 69)	Cabozantinib (N = 64)	Placebo (N = 31)
Cisplatin eller carboplatin plus etoposid	11 (8,2)	8 (12)	1 (1,6)	2 (6,5)
Sunitinib	4 (3,0)	1 (1,4)	18 (28)	7 (23)

[§] 3 deltagere med epNET blev fejlagtigt allokeret til pNET-kohorten under inklusionen, mens 7 patienter med pNET blev fejlagtigt allokeret til epNET kohorten under inklusionen.

*For epNET kunne den præcise primære tumorlokalisering ikke identificeres, men diagnosen epNET blev stillet.

† "Andet" omfatter: tyndtarm, mesenterium, ampulla, midt-tarm, bagtarm (intestinum posterius), galdeveje, larynx, præ-sakralregion, nyrer og ethmoidal sinus.

‡ Kvalificerede epNET-deltagere skulle kun opfylde én af følgende kriterier: 1) vel- eller moderat differentieret NET, 2) lav- eller intermediaergrad NET; eller 3) karcinoid eller atypisk karcinoid tumor.

Forkortelser: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; epNET = ekstra-pankreatisk neuroendokrin tumor; pNET = pankreatisk neuroendokrin tumor.

I epNET-kohorten var medianalderen 66 år i både cabozantinib-armen og placebo-armen, og andelen af kvinder var større i cabozantinib-armen (55 % vs. 45 %). Mere end halvdelen af patienterne havde ECOG Performance Status (PS) 1 i begge arme (63 % vs. 52 %). Den hyppigste primære tumorlokaliseringerne tyndtarmen (28 % i cabozantinib-armen vs. 42 % i placebo), efterfulgt af lunger (20 % vs. 17 %). Størstedelen havde en tumorgrad på 2 (64 % vs. 70 %) efterfulgt af grad 1 i begge arme (28 vs. 22 %). Ca. en tredjedel af patienterne havde funktionelle tumorer (31 % vs. 36 %). Medianen for antallet af tidligere systemiske behandlinger var to i begge arme, hvor størstedelen (93 %) af patienterne havde modtaget somatostatinanaloger i begge arme efterfulgt af everolimus (72 % vs. 64 %), Lu-177 dotatate (60 % vs. 59 %) og temozolomid med eller uden capecitabin (32 % vs. 29 %).

I pNET-kohorten var medianalderen lidt lavere i cabozantinib-armen end i placebo-armen (59,5 år vs. 64 år), mens kønsfordelingen var ens (42 % kvinder). I cabozantinib-armen havde mere end halvdelen af patienterne ECOG PS 0, mens under halvdelen af patienterne i placebo-armen havde ECOG PS 0 (55 % vs. 48 %). Langt størstedelen i pNET var korrekt placeret med primær tumorlokalisering i pankreas (97 % i begge arme), men få patienter var fejlplaceret og havde primær tumorlokalisering i mavesæk, tyndtarm og blindtarm. Størstedelen af patienter havde en tumorgrad på 2 (61 % i begge arme), efterfulgt af tumorgrad 1 (22 % vs. 23 %). Mindre end en femtedel af patienterne havde funktionelle tumorer (17 % vs. 16 %). Medianen for antallet af tidligere systemiske behandlinger var hhv. 3 i cabozantinib-armen og 2 i placebo-armen, hvor størstedelen (98 % vs. 97 %) af patienterne havde modtaget somatostatinanaloger efterfulgt af everolimus (80 % vs. 81 %), temozolomid med eller uden capecitabin (67 % vs. 52 %) og Lu-177 dotatate (59 % vs. 58 %).

To patienter i cabozantinib-armen og én patient i placebo-armen blev fejlagtigt klassificeret i pNET-kohorten, mens fire patienter i cabozantinib-armen og tre patienter i placebo-armen fejlagtigt blev klassificeret i epNET-kohorten.



Medicinrådets vurdering af population

Medicinrådet vurderer, at baselinekarakteristikaene overordnet er sammenlignelige mellem cabozantinib- og placebo-armen i både epNET- og pNET-kohorten, men at der ses forskelle på enkelte karakteristika af potentiel prognostisk betydning. I epNET-kohorten er baselinekarakteristikaene ikke fuldt sammenlignelige mellem studiearmene for tumorgrad, ECOG PS, primær tumorlokation og køn, mens der i pNET-kohorten ses forskelle for ECOG PS og alder. I epNET-kohorten kan forskelle i baselinekarakteristika have påvirket resultaterne i modsatrettede retninger, idet cabozantinib-armen har en dårligere prognose målt ved højere ECOG PS, men samtidig en mere gunstig prognose i form af lavere tumorgrad sammenlignet med placeboarmen. Hertil kommer, at en større andel af patienterne i placebo-armen havde primær tumorlokation i tyndtarmen, som er forbundet med en dårligere prognose sammenlignet med flere andre primære tumorlokalisationer, hvilket potentielt kan have påvirket resultaterne til en mere ugunstig prognose for placebo-armen sammenlignet med cabozantinib-armen. Det er uvist, om forskellen i kønsfordelingen har en betydning for resultaterne. I pNET-kohorten har cabozantinib-armen en mere gunstig prognose ved lavere ECOG PS, hvilket potentielt kan have favoriseret behandlingsresultaterne i denne kohorte. Forskellen i alder vurderes ikke stor nok til at være af betydning for resultaterne.

epNET-kohorten og pNET-kohorten vurderes umiddelbart ikke at afvige væsentligt fra danske patienter, men vurderingen er usikker på grund af sygdommens sjældenhed og heterogeniteten af NET. Medicinrådet anvender den samme population i den sundhedsøkonomiske analyse.

Det skal bemærkes, at epNET-kohorten i CABINET-studiet ikke udelukkende omfattede gastrointestinale epNET-lokalisationer, men også patienter med lunge-NET. Da primærtumorsted er en kendt prognostisk faktor ved neuroendokrine tumorer, og lunge-NET generelt er forbundet med en dårligere prognose end mange gastrointestinale epNET [20,21], kan en samlet analyse af epNET uden opdeling efter tumorsted påvirke fortolkningen af effektestimaterne. Den relative behandlingseffekt for epNET-kohorten kan således blive underestimeret, idet de inkluderer patienter med lunge-NET, som har en dårligere prognose. Da der ikke er rapporteret særskilte deskriptive data for lunge-NET-subgruppen, herunder oplysninger om sygdomsbyrde eller tidligere behandling, er det vanskeligt at vurdere, om patienterne med lunge-NET adskilte sig systematisk fra øvrige epNET-patienter.

3.3.2 Intervention

Cabozantinib administreres oralt i form af tabletter i en dosis på 60 mg én gang dagligt. Behandling fortsættes indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Hvis dosisreduktion er nødvendig, anbefales en daglig dosis på 40 mg eller 20 mg. Se detaljer om dosisreduktion og pausering i afsnit 6.1.

I begge behandlingsarme var det muligt for patienterne at modtage BSC, som bestod af symptomlindrende og støttende behandling uden samtidig systemisk antitumoral terapi. Dette omfattede primært fortsat behandling med somatostatinanaloger (SSA'er), som var tilladt som led i BSC, forudsat at patienten havde været i stabil SSA-behandling i



mindst to måneder før inklusion. Disse patienter fortsatte behandling uændret i studiet, dvs. uden dosisændringer eller intensivering. Ansøger har ikke nærmere uddybet, hvad BSC i øvrigt bestod af i studiet.

I den sundhedsøkonomiskemodel indgår omkostninger til SSA'er som en omkostning til co-medicinering og som forsat behandling ved progression. Se detaljer i afsnit 6.1.1.

Medicinrådets vurdering af intervention

Ved en anbefaling af cabozantinib vurderer Medicinrådet, at interventionen og den valgte dosering afspejler forventet dansk klinisk praksis.

3.3.3 Komparator

Komparator er placebo, hvilket indebærer, at patienterne i komparatorarmen ikke modtog aktiv behandling. Placebo blev givet i kombination med BSC, svarende til den understøttende behandling anvendt i cabozantinib-armen.

I den sundhedsøkonomiske analyse er komparator ligeledes placebo, og omkostninger til BSC er inkluderet på samme måde som i cabozantinib-armen.

Medicinrådets vurdering af komparator

Medicinrådet vurderer, at placebo som komparator i studiet er repræsentativ for nuværende dansk klinisk praksis for epNET og pNET. For patienter med lunge-NET vurderes komparatoren derimod ikke at være repræsentativ for nuværende dansk klinisk praksis, da der i 2. linje i nuværende praksis er andre behandlingsmuligheder end ingen behandling (jf. afsnit 1.4).

3.3.4 Efterfølgende behandling

I CABINET-studiet modtog en del af patienterne efterfølgende behandling efter ophør af studiebehandlingen. I epNET-kohorten modtog 50 patienter i cabozantinib-armen og 40 patienter i placebo-armen efterfølgende behandling, svarede til hhv. 45 % og 66 % af patienterne, der ophørte studiebehandlingen. Den hyppigste første efterfølgende behandling var cabozantinib i placebo-armen (33 %) og cytotoxisk kemoterapi i cabozantinib-armen (14 %).

I pNET-kohorten modtog 25 patienter i cabozantinib-armen og 17 patienter i placebo-armen efterfølgende behandling, svarede til hhv. 51 % og 62 % af patienterne, der ophørte studiebehandlingen. Den hyppigste første efterfølgende behandling i studiet var cabozantinib i placebo-armen (41 %) og cytotoxisk kemoterapi i cabozantinib-armen (20 %). Oplysninger om første efterfølgende behandling er præsenteret separat for epNET- og pNET-kohorterne i bilag 14.2.

I den sundhedsøkonomiske analyse er det antaget, at cabozantinib vil være den sidste behandling, og der er derfor ikke inkluderet omkostninger til efterfølgende behandling. Omkostninger til forsat behandling med SSA'er ved progression er inkluderet i den sundhedsøkonomiske model. Se detaljer i afsnit 6.2.4.



Medicinrådets vurdering af efterfølgende behandling

Efterfølgende behandling blev anvendt hyppigt i begge kohorter og i begge behandlingsarme, dog med en højere andel i placebo-armen, primært som følge af overkrydsning til cabozantinib. Dette kan have implikationer for fortolkningen af især overlevelsesresultaterne, idet efterfølgende behandling kan bidrage til at udligne forskelle mellem behandlingsarmene. De anvendte behandlinger i CABINET studiet er i sig selv relevante i dansk klinisk praksis, men vil her typisk være anvendt før cabozantinib. Cabozantinib forventes anvendt som en senere behandlingslinje, herunder 4. linje for patienter med pNET og epNET (ekskl. lunge-NET) og 2. linje for patienter med lunge-NET, hvilket ikke er foreneligt med, at mange patienter i studiet har modtaget efterfølgende aktiv behandling. Medicinrådet vurderer, at denne uoverensstemmelse reducerer den eksterne validitet, idet den observerede overlevelse i studiet kan være påvirket af efterfølgende behandlinger og dermed ikke fuldt afspejler effekten af cabozantinib i den tiltænkte behandlingslinje i dansk klinisk praksis.

I den sundhedsøkonomiske analyse er det antaget, at cabozantinib vil udgøre den sidste behandlingslinje, og der er derfor ikke inkluderet omkostninger til efterfølgende behandling udover fortsat behandling med SSA'er.

3.3.5 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for PFS (BICR og INV), OS, ORR (BICR og INV), DoR (BICR og INV), DCR (BICR og INV), helbredsrelateret livskvalitet (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-GINET21 og Patients' Global Impression of Change (PGIC)) og sikkerhedsdata.

For effektmål, der er vurderet af både BICR og investigator (INV), anvendes udelukkende BICR-resultaterne i denne vurdering, da disse vurderes at være mindre påvirket af bias.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet vurderer, at ansøger har inkluderet de relevante effekt- og sikkerhedsmål.

3.4 Sammenligning af effekt

3.4.1 Analysemetode

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har udført en direkte sammenligning, som danner grundlag for vurderingen af effektmålene ved behandling med cabozantinib sammenlignet med placebo.

Vurderingen baserer sig på CABINET-studiet, som blev stoppet tidligere end planlagt, efter der blev påvist en forbedring i PFS hos patienter behandlet med cabozantinib sammenlignet med placebo. Efter dette blev studiet ublindt, og patienter i placebo-armen fik mulighed for at modtage cabozantinib efter sygdomsprogression (overkrydsning). I praksis betyder det, at patienter i placebo-armen kunne modtage cabozantinib som efterfølgende behandling, hvilket ikke tilbydes som efterfølgende behandling i dansk klinisk praksis. Datoen for unblinding af investigatorene og patienter var den 24. august 2023, hvilket også er det datacut, der er anvendt i denne vurdering.



Tabel 4. Overkrydsning i CABINET [22]

	Patienter randomiseret til placebo, n	Patienter i placebo-armen, der skiftede til cabozantinib, n (%)
epNET	69	20 (29,0 %)
Lunge-NET	16	3 (18,8 %)
pNET	31	12 (38,7 %)

For at korrigere for overkrydsning blev resultaterne for OS justeret ved hjælp af metoden *inverse probability of censoring weights* (IPCW). Formålet med denne tilgang er at estimere OS i placeboarmen uden indflydelse fra overkrydsning og dermed reducere bias i vurderingen af behandlingens relative effekt på OS. Ved IPCW-tilgangen censureres patienter kunstigt på tidspunktet for behandlingsskift. Sandsynligheden for behandlingsskifte estimeres ud fra prognostiske baseline- og tidsafhængige variabler, og på baggrund heraf beregnes en vægt for patienter, der ikke har skiftet behandling. Ansøger har justeret for tumorstørrelse og ECOG Performance Status (tidsafhængige kovariater) samt alder, tumorgrad, funktionel status, antal tidligere behandlinger og tidligere brug af SSA'er (samt primær tumorlokalisering for epNET-kohorten). Patienter med karakteristika, der ligner dem, som censureres ved behandlingsskift, vægtes op for at reducere effekten af informativ censurering som følge af censureringen ved overkrydsning.

Ansøger har undersøgt antagelsen om proportionale hazarder for OS og PFS, som er udført ved hjælp af log-kumulative hazard-plots og Schoenfeld-residualplots (se bilag 14.3). Ansøger vurderer, at antagelsen om proportionale hazarder for PFS er usikker og muligvis ikke opfyldt, mens antagelsen om proportionale hazarder for OS vurderes at være opfyldt.

Medicinerådets vurdering af analysemetode

Medicinerådet vurderer, at den direkte sammenligning kan ligge til grund for vurderingen.

Fortolkning af den ujusterede OS er begrænset af muligheden for overkrydsning, hvor OS for patienterne i placebo-armen potentielt er overestimeret, og den relative forskel mellem studiearmene dermed underestimeres. Dette håndteres ved justeringen med IPCW. Metoden forudsætter, at alle relevante prognostiske faktorer for både overkrydsning og overlevelse i løbet af opfølgningen er observeret og justeret for. Der kan således være klinisk relevante faktorer, som ikke er målt eller justeret for, hvilket kan medføre residual confounding. Medicinerådet vurderer dog, at relevante variable har været inkluderet og justeret for tilstrækkeligt.

Medicinerådet vurderer, at der er ikke proportionale hazarder for PFS og OS, hvilket betyder, at den relative effekt (HR) varierer over tid, og den konstante hazard ratio skal derfor fortolkes med forsigtighed. Da ansøger ikke har kunnet sandsynliggøre, at proportionalitetsantagelsen for OS opfyldes efter justering for overkrydsning, vurderes det ligeledes at gælde for HR for IPCW-justeret OS.



Vurderingen af OS og PFS bør derfor baseres på Kaplan-Meier kurverne, herunder medianværdier og rater, men disse er ikke indsendt af ansøger for IPCW-justeret OS for komparator, og datagrundlaget for vurdering af OS hviler derfor alene på IPCW-HR, der er behæftet med væsentlig usikkerhed grundet manglende proportionale hazarder.

3.4.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 5 og Tabel 6 indeholder en oversigt over effektestimater i CABINET for patienter med hhv. epNET og pNET.

Tabel 5. Oversigt over effektestimater i epNET-kohorten i CABINET (datacut: 24. august 2023) [22]

Effekt mål	Cabozantinib (N = 134)	Placebo (N = 69)	Resultat
PFS			
Hændelser, n (%)	71 (53)	40 (58)	
Median, mdr. (95 % CI)	8,5 (7,46; 12,45)	4,0 (3,02; 5,68)	4,5 mdr. (1,67; 7,33)
6-måneders rate, %	64,1 %	28,8 %	35,3 %-point
12-måneders rate, %	40,6 %	10,3 %	30,3 %-point
18-måneders rate, %	19,2 %	NE	NE
HR (95 % CI)	0,38 (0,25; 0,58)		
OS			
Hændelser, n (%)	60 (45)	37 (54)	
Median, mdr. (95 % CI)	22,0 (18,60; 30,19)	19,7 (13,37; 24,48)	2,2 mdr. (-5,79; 10,27)
6-måneders rate, %	85,9 %	87,7 %	-1,8 %-point
12-måneders rate, %	75,5 %	73,5 %	2,0 %-point
18-måneders rate, %	62,1 %	55,1 %	7,0 %-point
HR (95 % CI)	0,86 (0,56; 1,31)		
IPCW-justeret HR (95 % CI)	■		
Respons			
ORR, % (95 % CI)	5,2 (2,1; 10,5)	0,0 (0,0; 5,2)	5,2 %-point (1,5; 9,0)
DoR, mdr. (95 % CI)	8,3 (4,47; NE)	NE	NE
DCR, % (95 % CI)	70 (61,6; 77,7)	54 (41,2; 65,7)	16,5 %-point (2,4; 30,6)

Forkortelser: PFS = progressionsfri overlevelse; HR = hazard ratio; CI = konfidensinterval; OS = samlet overlevelse; IPCW = inverse probability of censoring weights; ORR = objektiv responsrate; DoR = responsvarighed; DCR = sygdomskontrolrate



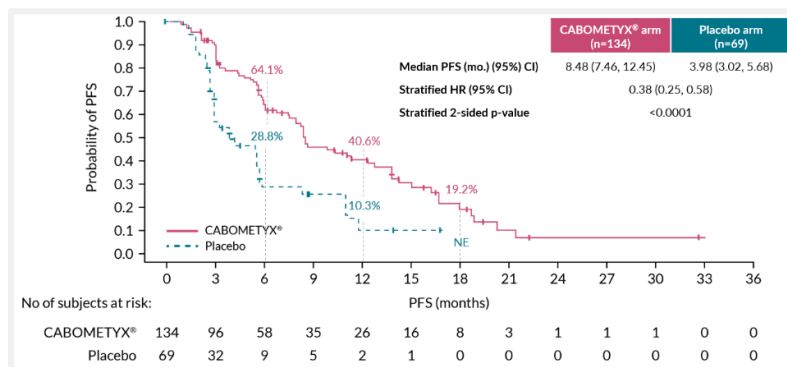
Tabel 6. Oversigt over effektestimater i pNET-kohorten i CABINET (datacut: 24. august 2023) [22]

Effekt mål	Cabozantinib (N = 64)	Placebo (N = 31)	Resultat
PFS			
Hændelser, n (%)	32 (50)	25 (81)	
Median, mdr. (95 % CI)	13,8 (8,87; 16,95)	4,5 (3,02; 5,75)	9,4 mdr. (5,10; 13,62)
6-måneders rate, %	71,4 %	24,0 %	47,4 %-point
12-måneders rate, %	53,8 %	0,0 %	53,8 %-point
18-måneders rate, %	29,7 %	0,0 %	29,7 %-point
HR (95 % CI)	0,23 (0,12; 0,42)		
OS			
Hændelser, n (%)	21 (33)	11 (35)	
Median, mdr. (95 % CI)	40,1 (20,70; NE)	31,1 (18,76; NE)	9,0 mdr. (N/A; N/A)
6-måneders rate, %	91,7 %	89,9 %	1,8 %-point
12-måneders rate, %	88,0 %	82,5 %	5,5 %-point
18-måneders rate, %	73,3 %	73,7 %	-0,4 %-point
HR (95 % CI)	0,95 (0,45; 2,00)		
IPCW-justeret HR (95 % CI)	■		
Respons			
ORR, % (95 % CI)	19 (10,1; 30,5)	0,0 (0,0; 11,2)	18,8 (9,2; 28,3)
DoR, median mdr. (95 % CI)	11,2 (5,78; NE)	NE	NE
DCR, % (95 % CI)	80 (67,8; 88,7)	55 (36,0; 72,7)	25 %-point (4,7; 44,9)

Forkortelser: PFS = progressionsfri overlevelse; HR = hazard ratio; CI = konfidensinterval; OS = samlet overlevelse; IPCW = *inverse probability of censoring weights*; ORR = objektiv responsrate; DoR = responsvarighed; DCR = sygdomskontrolrate

3.4.3 Progressionsfri overlevelse (PFS)

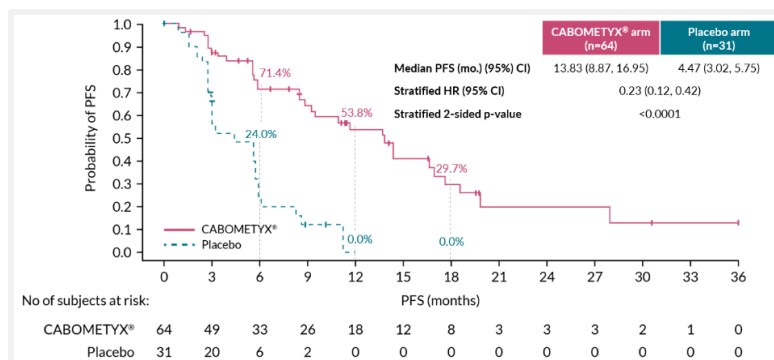
PFS-data for epNET og pNET fra datacut d. 24. august 2023 er præsenteret i hhv. Tabel 5 og Tabel 6, mens Figur 4 og Figur 5 viser Kaplan Meier-plots for PFS ved samme datacut.



Figur 4. Kaplan Meier-plot for PFS i epNET-kohorten i CABINET (datacut: 24. august 2023) [22]

Ved datacut d. 24. august 2023 var den mediane opfølgningstid for PFS i epNET-kohorten 10,2 måneder. På dette tidspunkt var 53 % og 58 % i hhv. cabozantinib-armen og placebo-armen progredieret. Den mediane PFS var 8,5 måneder i cabozantinib-armen, mens den mediane PFS var 4,0 måneder i placebo-armen. Den progressionsfri overlevelsesrate i cabozantinib-armen var 64,1 % efter 6 måneder, 40,6 % efter 12 måneder og 19,2 % efter 18 måneder, sammenlignet med 28,8 % efter 6 måneder og 10,3 % efter 12 måneder i placebo-armen. Behandling med cabozantinib reducerede hazarden for sygdomsprogression med 62 % sammenlignet med behandling med placebo (HR (95 % CI): 0,38 (0,25; 0,58)).

Som det fremgår af Figur 4, begynder kurver at adskille sig kort før 3 måneder efter randomisering og forbliver adskilte gennem studiet.



Figur 5. Kaplan Meier-plot for PFS i pNET-kohorten i CABINET (datacut: 24. august 2023) [22]

Ved datacut d. 24. august 2023 var den mediane opfølgningstid for PFS i pNET-kohorten 13,8 måneder. På dette tidspunkt var 50 % og 81 % i hhv. cabozantinib-armen og placebo-armen progredieret. Den mediane PFS var 13,8 måneder i cabozantinib-armen, mens den mediane PFS var 4,5 måneder i placebo-armen. Den progressionsfri overlevelsesrate i cabozantinib-armen var 71,4 % efter 6 måneder, 53,8 % efter 12 måneder og 29,7 % efter 18 måneder, sammenlignet med 24,0 %, 0,0 % og 0,0 % i placebo-armen. Behandling med cabozantinib reducerede hazarden for sygdomsprogression med 77 % sammenlignet med behandling med placebo (HR (95 % CI): 0,23 (0,12; 0,42)).



Som det fremgår af Figur 5, begynder kurver at adskille sig kort før 3 måneder efter randomisering og forbliver adskilte gennem studiet.

Da antagelsen om proportionale hazarder for PFS ikke er opfyldt (se bilag 14.3.1), repræsenterer den rapporterede hazard ratio for begge kohorter et tidsvægtet gennemsnit. Dette indebærer, at den relative behandlingseffekt varierer over tid og ikke kan fortolkes som konstant gennem hele opfølgingsperioden.

Medicinrådets vurdering af PFS

Medicinrådet vurderer, at behandling med cabozantinib forlænger PFS sammenlignet med placebo i både epNET- og pNET-kohorten. Dette understøttes af en tidlig og vedvarende separation af PFS-kurverne og konsistente effektestimater på tværs af endepunkter.

Resultaterne for progressionsfri overlevelse er dog behæftet med usikkerhed, idet patienter censureres ved opstart af efterfølgende, og idet andelen med denne censurering er større i cabozantinib-armen end placebo-armen (20 % vs. 9-13 %). Da efterfølgende behandling ifølge protokollen igangsættes ved enten progression eller toksicitet, er censureringen potentielt informativ.

Subanalyser for GI-NET og lunge-NET indikerer en betydelig variation i behandlingseffekt på tværs af tumorlokaliseringer (se bilag 14.4 og 14.5). Disse observationer skal dog tolkes med stor forsigtighed, idet studiet ikke er designet til at have statistisk styrke til at drage konklusioner på baggrund af subgruppeanalyser. Den betydelige heterogenitet i epNET-kohorten begrænser muligheden for at tilskrive de observerede effektforskelle til specifikke subpopulationer.

Da antagelsen om proportionale hazarder ikke er opfyldt, er hazard ratio ikke et dækkende mål, og effekten fortolkes derfor primært ud fra median og rater.

Fremskrivning af PFS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

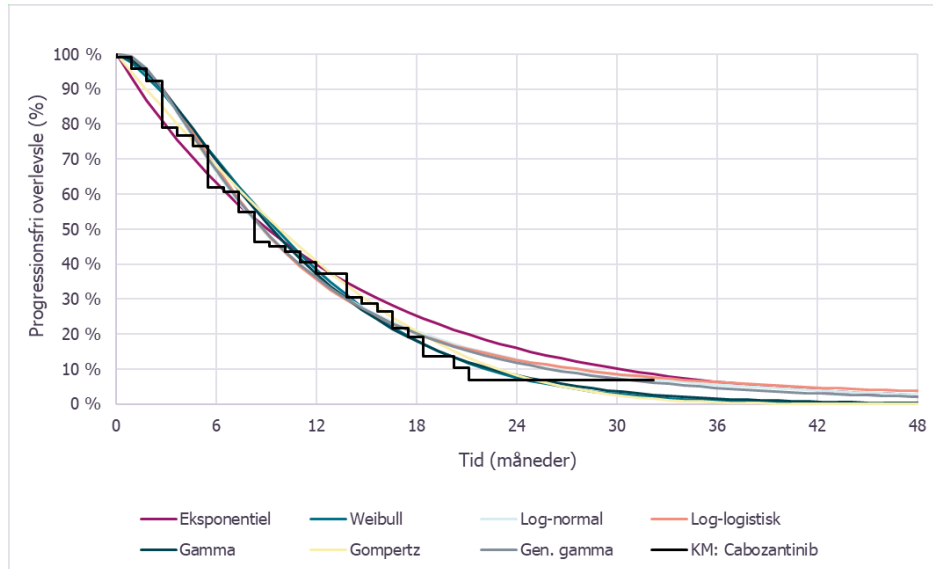
For at estimere de forventede helbredsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende cabozantinib sammenlignet med BSC er det nødvendigt at fremskrive de observerede data for PFS, da opfølgningen i studiet er kortere end den anvendte tidshorisont. Ansøger fremskriver PFS-data med separate modeller for hver behandlingsarm i de to kohorter, da der ikke kan antages at være proportionale hazarder.

Baseret på argumenter vedrørende både intern (statistisk og visuelt fit) og ekstern validitet (klinisk plausibilitet) har ansøger valgt at fremskrive PFS-data med en log-normal-fordeling i begge behandlingsarme for både epNET- og pNET-kohorten. Ved valg af fordeling har ansøger lagt vægt på, at hazarder for log-normal-fordelingen kan afspejle de udglattede observerede hazarders ikke-monotone forløb for de to kohorter, herunder både stigende og derefter aftagende hazard over tid.

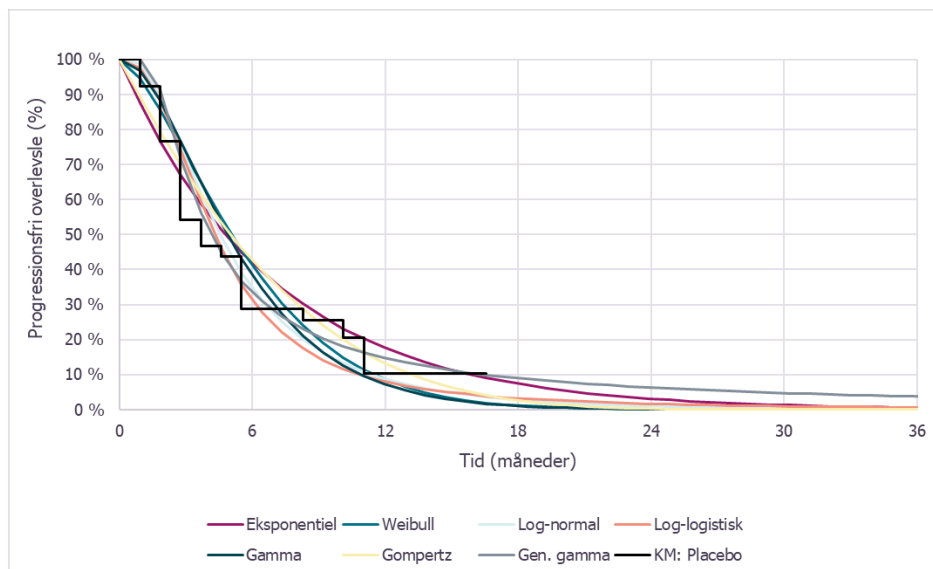


Ansøger har sammenlignet log-normal-fordelingen med seks andre parametriske fordelinger (generaliseret gamma, gamma, eksponentiel, log-logistisk, Weibull og Gompertz).

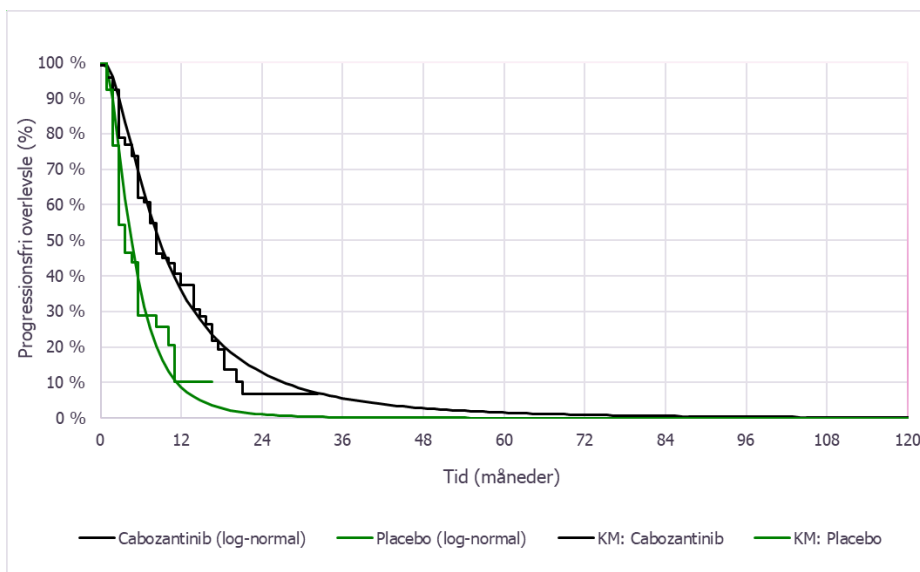
Ved valg af log-normal fordeling for epNET-kohorten er 1-års PFS-raten ved behandling med cabozantinib 36 %, mens 5-årsraten er 2 %. For BSC er 1-årsraten 9 % og 5-årsraten 0 %. De modellerede PFS-forløb i ansøgers analyse fremgår af Figur 6, Figur 7, Figur 8, Tabel 7.



Figur 6. Mulige parametriske modeller af progressionsfri overlevelse (PFS) for cabozantinib i epNET-kohorten fra CABINET-studiet



Figur 7. Mulige parametriske modeller af progressionsfri overlevelse (PFS) for BSC i epNET-kohorten fra CABINET-studiet

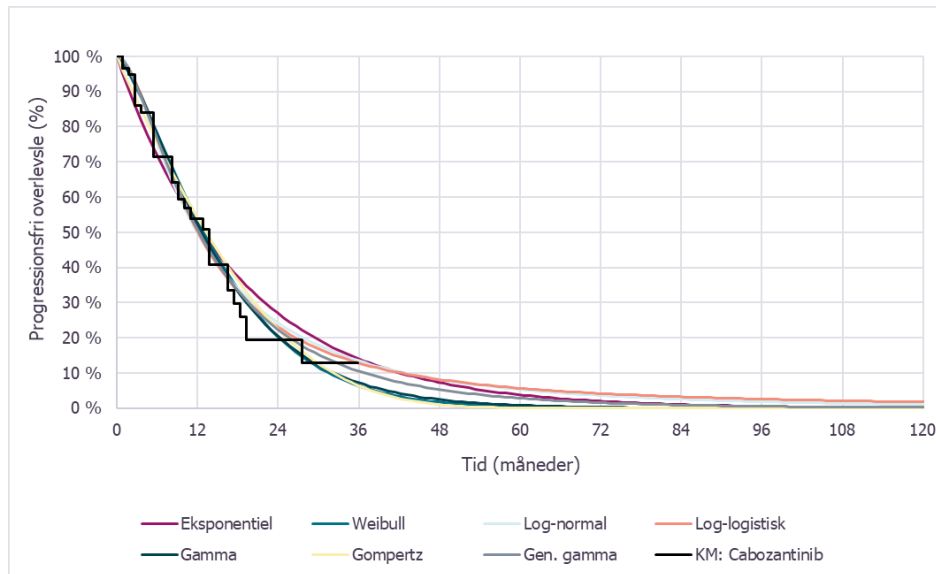


Figur 8. Observerede og ekstrapolerede kurver for progressionsfri overlevelse (PFS) for cabozantinib og BSC i epNET-kohorten fra CABINET-studiet

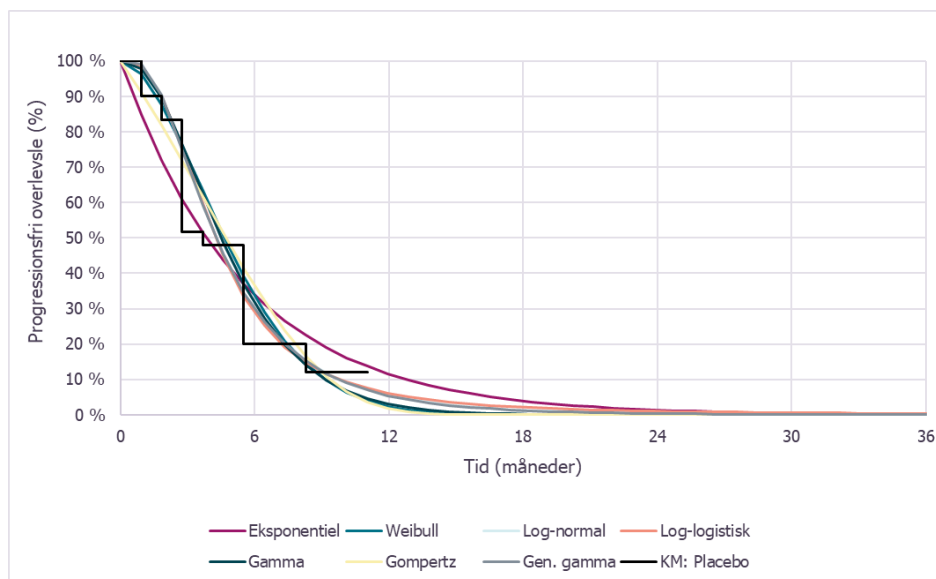
Tabel 7. Estimerede PFS-rater ved udvalgte tidspunkter for epNET-kohorten

	Median mdr. (år)	Gns. mdr. (år)	1 år	2 år	3 år	4 år	5 år
Cabozantinib (log-normal)	8,3 (0,7)	13,3 (1,1)	36 %	13 %	6 %	3 %	2 %
BSC (log-normal)	3,7 (0,3)	6,3 (0,5)	9 %	1 %	0 %	0 %	0 %

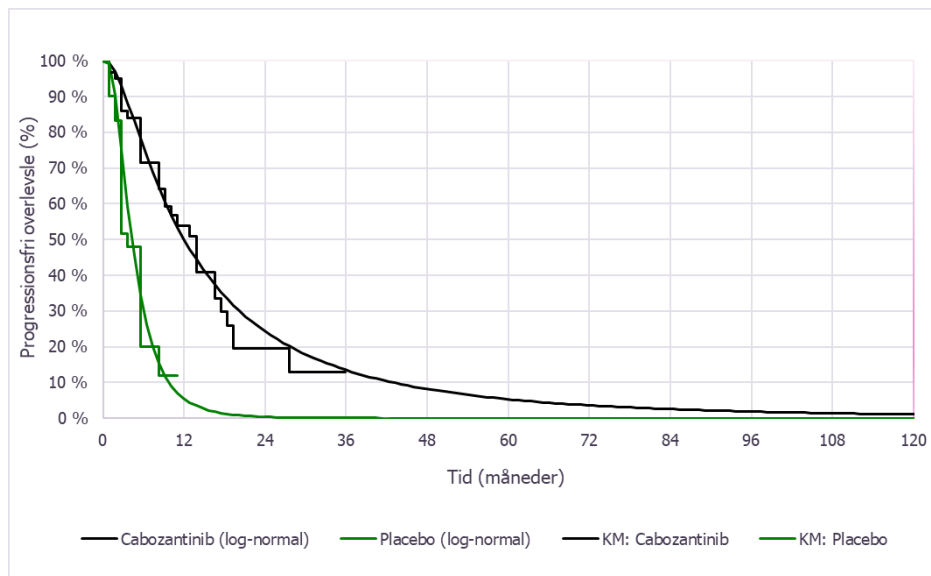
Ved valg af log-normal fordeling for pNET-kohorten er 1-års PFS-raten ved behandling med cabozantinib 50 %, mens 5-årsraten er 5 %. For BSC er 1-årsraten 6 % og 5-årsraten 0 %. De modellerede PFS-forløb i ansøgers analyse fremgår af Figur 9, Figur 10, Figur 11 og Tabel 8.



Figur 9. Mulige parametriske modeller af progressionsfri overlevelse (PFS) for cabozantinib i pNET-kohorten fra CABINET-studiet



Figur 10. Mulige parametriske modeller af progressionsfri overlevelse (PFS) for BSC i pNET-kohorten fra CABINET-studiet



Figur 11. Observerede og ekstrapolerede kurver for progressionsfri overlevelse (PFS) for cabozantinib og BSC i pNET-kohorten fra CABINET-studiet

Tabel 8. Estimerede PFS-rater ved udvalgte tidspunkter for pNET-kohorten

	Median mdr. (år)	Gns. mdr. (år)	1 år	2 år	3 år	4 år	5 år
Cabozantinib (log-normal)	12,0 (1,0)	20,1 (1,7)	50 %	24 %	14 %	8 %	5 %
BSC (log-normal)	5,1 (0,4)	5,7 (0,5)	6 %	0 %	0 %	0 %	0 %

Medicinrådets vurdering af fremskrivning af data for PFS

Medicinrådet anvender ansøgers valg af log-normal-fordelingen i begge behandlingsarme for både epNET- og pNET-kohorten. Da flere parametriske fordelinger vurderes klinisk plausible, gennemføres to følsomhedsanalyser, hvor log-logistisk og generaliseret gamma-fordelingen anvendes i cabozantinib-armen, idet disse ligger tæt på log-normal-fordelingen (se afsnit 8.3).

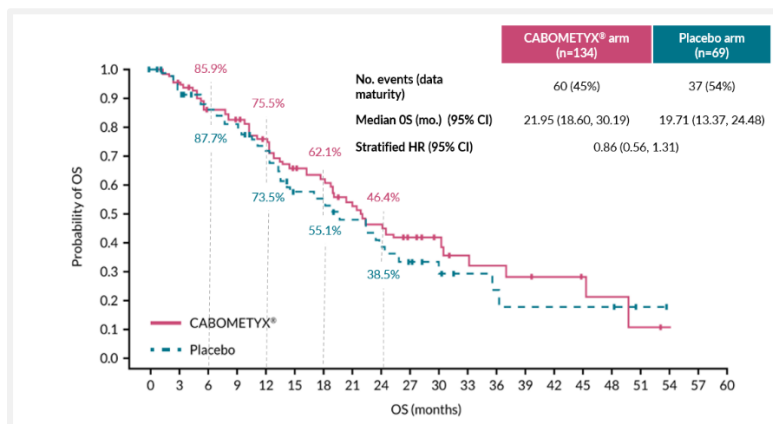
I epNET-kohorten ved anvendelsen af en log-logistisk fordeling ses en 1-års rate på 36 % og 5-års rate på 2 % og ved anvendelsen af en generaliseret gamma-fordeling ses en 1-års rate på 36 % og 5-års rate på 1 %.

I pNET-kohorten ved anvendelsen af en log-logistisk fordeling ses en 1-års rate på 51 % og 5-års rate på 6 % og ved anvendelsen af en generaliseret gamma-fordeling ses en 1-års rate på 51 % og 5-års rate på 3 %.



3.4.4 Samlet overlevelse (OS)

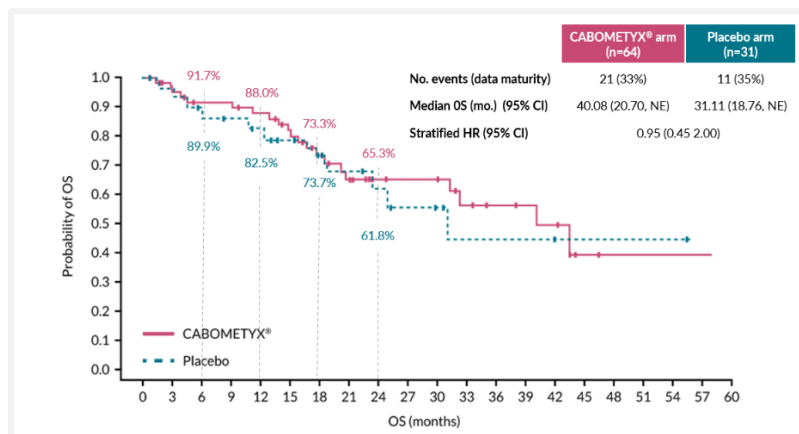
OS-data for epNET og pNET fra datacut d. 24. august 2023 er præsenteret i hhv. Tabel 5 og Tabel 6, mens Figur 12 og Figur 13 viser Kaplan Meier-plots for OS ved samme datacut.



Figur 12. Kaplan Meier-plot for OS i epNET-kohorten i CABINET (datacut: 24. august 2023) [22]

Ved datacut d. 24. august 2023 var den mediane opfølgningstid for OS i epNET-kohorten 24,2 måneder. På dette tidspunkt var 45 % og 54 % i hhv. cabozantinib-armen og placebo-armen døde. Den mediane OS var 22,0 måneder i cabozantinib-armen, mens den mediane OS var 19,7 måneder i placebo-armen. Den samlede overlevelseshastighed i cabozantinib-armen var 85,9 % efter 6 måneder, 75,5 % efter 12 måneder og 62,1 % efter 18 måneder, sammenlignet med 87,7 %, 73,5 % og 55,1 % i placebo-armen. Der ses ikke en statistisk signifikant forskel i risikoen for død mellem studiearmene (HR (95 % CI): 0,86 (0,56; 1,31)). Kaplan-Meier-kurverne (Figur 12) indikerer en potentiel overlevelseshastighed, idet der ses en lille adskillelse af kurverne fra cirka 6 måneder, som opretholdes gennem resten af opfølgningsperioden. Flere gange i opfølgningsperioden ligger kurverne dog meget tæt.

Jf. afsnit 3.4.1 bør overkrydsningsjusterede data for placebo-armen lægge til grund for vurderingen. Den IPCW-justerede HR for OS skal fortolkes med forsigtighed, idet forudsætningen om proportionale hazarder ikke er belyst, og i stedet bør fortolkes ud fra rater og medianer. Da hverken IPCW-justerede medianer eller rater er tilgængelige, hviler vurderingen af OS alene på IPCW-HR, der er behæftet med væsentlig usikkerhed grundet manglende proportionale hazarder.



Figur 13. Kaplan Meier-plot for OS i pNET-kohorten i CABINET (datacut: 24. august 2023) [22]

Ved datacut d. 24. august 2023 var den mediane opfølgningstid for OS i pNET-kohorten 23,1 måneder. På dette tidspunkt var 33 % og 35 % i hhv. cabozantinib-armen og placebo-armen døde. Den mediane OS var 40,1 måneder i cabozantinib-armen, mens den mediane OS var 31,1 måneder i placebo-armen. Den samlede overlevelseseffekt i cabozantinib-armen var 91,7 % efter 6 måneder, 88,0 % efter 12 måneder og 73,3 % efter 18 måneder, sammenlignet med 89,9 %, 82,5 % og 73,7 % i placebo-armen. Der ses ikke en statistisk signifikant forskel i risikoen for død mellem studiearmene (HR (95 % CI): 0,95 (0,45; 2,00)). Dette afspejles også i Kaplan-Meier-kurverne (Figur 13), som ligger tæt og krydser hinanden flere gange gennem opfølgningsperioden, hvilket indikerer fravær af en konsistent behandlingseffekt på OS herunder mangel på proportionale hazarder.

Som for ePNET-kohorten bør overkrydsningsjusterede data for placebo-armen lægge til grund for vurderingen. Den IPCW-justerede HR for OS skal fortolkes med forsigtighed, idet forudsætningen om proportionale hazarder ikke er belyst, og i stedet bør fortolkes ud fra rater og medianer. Da hverken IPCW-justerede medianer eller rater er tilgængelige, hviler vurderingen af OS alene på IPCW-HR, der er behæftet med væsentlig usikkerhed grundet manglende proportionale hazarder.

Et overblik over de estimerede hazard ratioer uden og med justering for overkrydsning fremgår af Tabel 9.

Tabel 9. Hazard ratioer for cabozantinib vs. placebo i begge kohorter uden (ITT) og med justering for overkrydsning (IPCW)

	ITT (95 % CI)	IPCW (95 % CI)
pNET*	■	■
epNET**	■	■

Note: IPWC: Inverse Probability Censoring Weights; ITT: intention-to-treat *Stratificeringsfaktorer er 1. samtidig brug af SSA'er og 2. tidligere behandling med sunitinib. **Stratificeringsfaktorer er 1. samtidig brug af SSA'er og 2. primær tumorlokalisering.



Medicinerådets vurdering af OS

Medicinerådet vurderer, at der endnu ikke foreligger evidens for, at behandling med cabozantinib medfører en forlængelse af den samlede overlevelse sammenlignet med placebo. For epNET-kohorten er der dog en lille adskillelse af Kaplan Meier-kurverne, der kan indikerer en overlevelsesgevinst men dette skal fortolkes med forsigtighed, og det bemærkes, at det er uvist om kurverne adskiller sig efter overkrydsning, da ansøger ikke har indsendt den overkrydsningsjusterede komparator-kurve.

Medicinerådet vurderer, at fortolkning af HR både før og efter IPCW-justering er behæftet med væsentlig usikkerhed, og der ikke er indsendt median og rater for IPCW-justeret OS for komparator.

Som tidligere nævnt indikerer subanalyser for GI-NET og lunge-NET en betydelig variation i behandlingseffekt på tværs af tumorlokaliseringer (se bilag 14.4 og 14.5). Se vurdering af PFS for flere oplysninger (afsnit 3.4.3).

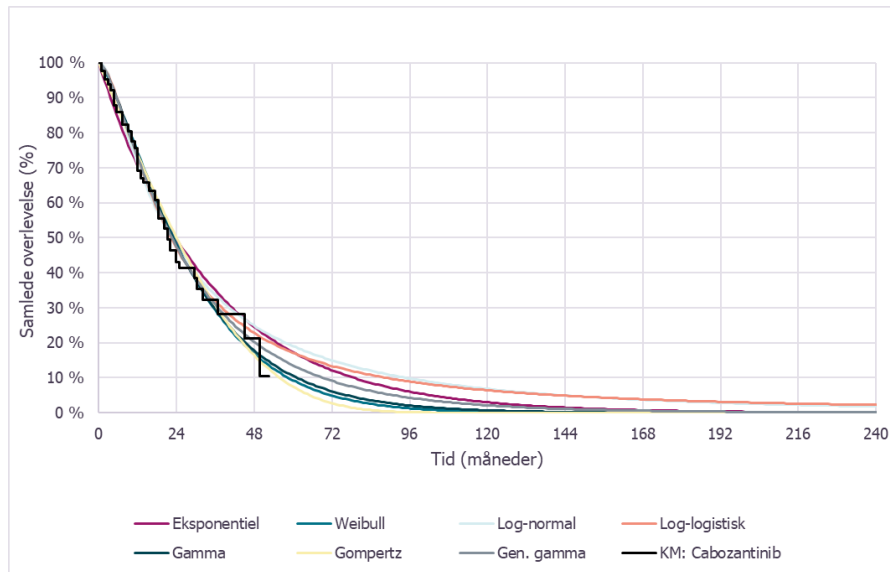
Fremskrivning af OS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

For at estimere de forventede helbredsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende cabozantinib sammenlignet med BSC alene er det nødvendigt at fremskrive de observerede data for OS, da opfølgningen i studiet er kortere end den anvendte tidshorisont. For at sikre, at patienterne ikke kan have lavere dødelighed end baggrundsbefolkningen, justerer ansøger de estimerede OS-kurver for cabozantinib og BSC for dødeligheden i baggrundsbefolkningen.

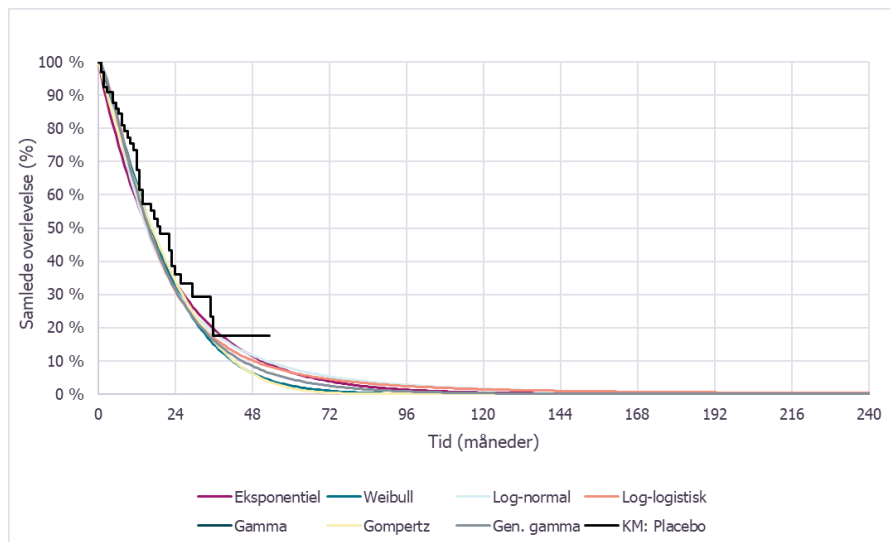
For hver behandlingsarm i epNET- og pNET-kohorten vurderer ansøger, på baggrund af log-kumulative hazard plots og Schoenfeld-residualer, at antagelsen om proportionale hazarder er opfyldt. For hver kohorte fremskriver ansøger OS-data for cabozantinib med en parametriske ekstrapolationsmodel baseret på det observerede data og udleder komparatorarmen via de overkrydsnings-justerede hazard-ratioer (HR) og ekstrapolationsmodellen for cabozantinib-armen. Dette gør ansøger til trods for, at der ikke er proportionale hazarder (se bilag 14.3.2).

Baseret på argumenter vedrørende både intern (statistisk og visuelt fit) og ekstern validitet (klinisk plausibilitet) har ansøger valgt at fremskrive OS-data med en eksponentiel-fordeling for både epNET- og pNET-kohorten. Ved valg af eksponentiel-fordelingen har ansøger lagt vægt på, at de udglattede hazarder viser et overordnet stabilt og kun svagt stigende hazard over tid. Ansøger har sammenlignet eksponentiel-fordelingen med seks andre parametriske fordelinger (generaliseret gamma, gamma, log-logistisk, log-normal, Weibull og Gompertz).

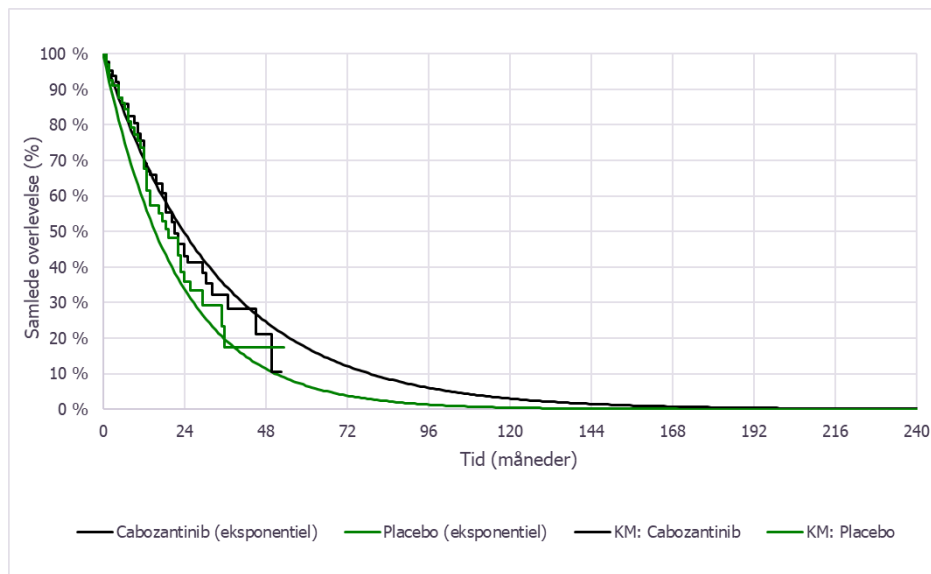
Ved valg af eksponentiel fordeling for epNET-kohorten er 1-års OS-raten ved behandling med cabozantinib 70 %, mens 5-årsraten er 17 %. For BSC er 1-årsraten 58 % og 5-årsraten 7 %. De modellerede OS-forløb i ansøgers analyse fremgår af Figur 14, Figur 15, Figur 16 og Tabel 10.



Figur 14. Parametriske modeller af IPCW-justeret samlede overlevelse (OS) for cabozantinib i epNET-kohorten fra CABINET-studiet



Figur 15. Parametriske modeller af IPCW-justeret samlede overlevelse (OS) for BSC i epNET-kohorten fra CABINET-studiet

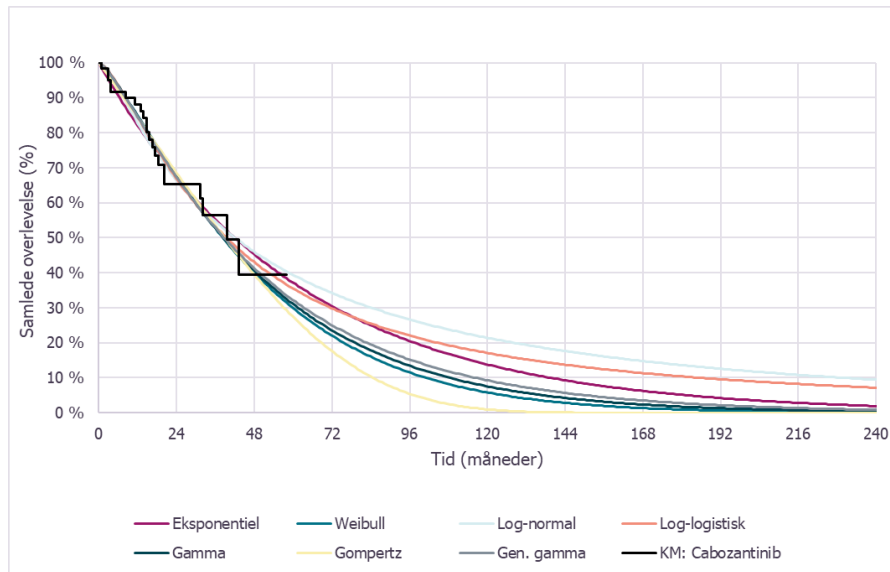


Figur 16. Observerede kurver for OS og ekstrapolerede kurver for IPCW-justeret OS for cabozantinib og BSC i epNET-kohorten fra CABINET-studiet

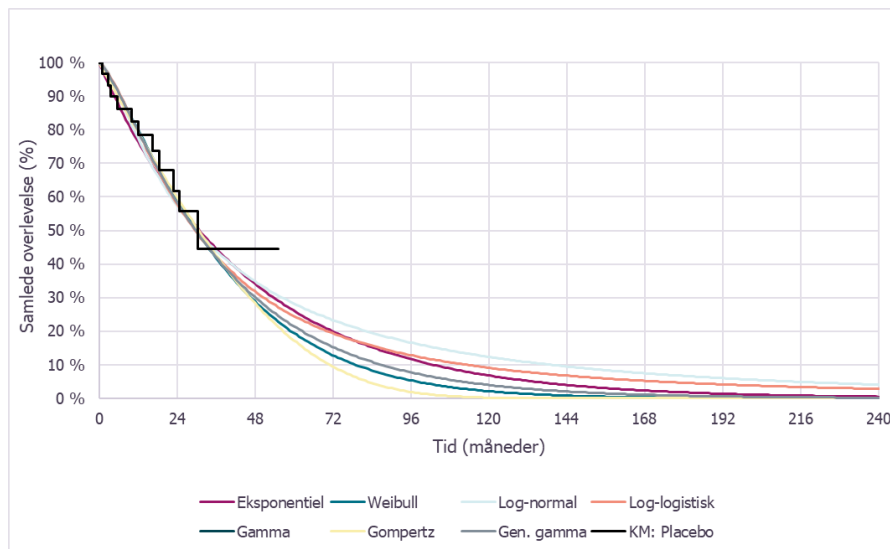
Tabel 10. Estimerede OS-rater ved udvalgte tidspunkter for epNET-kohorten

	Median mdr. (år)	Gns. mdr. (år)	1 år	2 år	3 år	4 år	5 år
Cabozantinib (eksponentiel)	23,0 (1,9)	34,7 (2,9)	70 %	50 %	35 %	25 %	17 %
BSC (eksponentiel)	14,7 (1,2)	22,6 (1,9)	58 %	34 %	20 %	11 %	7 %

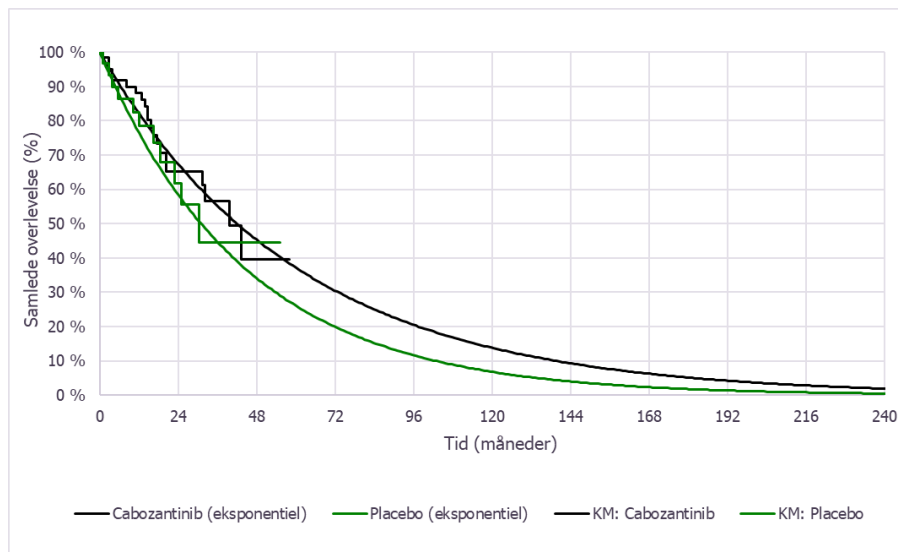
Ved valg af eksponentiel fordeling for pNET-kohorte er 1-års OS-raten ved behandling med cabozantinib 82 %, mens 5-årsraten er 37 %. For BSC er 1-årsraten 76 % og 5-årsraten 26 %. De modellerede OS-forløb i ansøgers analyse fremgår af Figur 17, Figur 18, Figur 19 og Tabel 11.



Figur 17. Parametriske ekstrapolationsmodeller af IPCW-justeret samlede overlevelse (OS) for cabozantinib i pNET-kohorten fra CABINET-studiet



Figur 18. Parametriske modeller af IPCW-justeret samlede overlevelse (OS) for BSC i pNET-kohorten fra CABINET-studiet



Figur 19. Observerede kurver for OS og ekstrapolerede kurver for IPCW-justeret OS for cabozantinib og BSC i pNET-kohorten fra CABINET-studiet

Tablet 11. Estimerede OS-rater ved udvalgte tidspunkter for pNET-kohorten

	Median mdr. (år)	Gns. mdr. (år)	1 år	2 år	3 år	4 år	5 år
Cabozantinib (eksponentiel)	41,4 (3,5)	61,0 (5,1)	82 %	67 %	55 %	45 %	37 %
BSC (eksponentiel)	30,4 (2,5)	45,1 (3,8)	76 %	59 %	45 %	34 %	26 %

Medicinerådets vurdering af fremskrivning af data for OS

Medicinerådet vurderer, som nævnt i den kliniske gennemgang, at der ikke er proportionale hazarder, hvorfor en anvendelse af HR til modellering af overlevelsesgevinst i den sundhedsøkonomiske analyse er behæftet med væsentlig usikkerhed.

Ansøger har ikke imødekommet Medicinerådets anmodning om at ekstrapolere OS for cabozantinib og den overkrydsningsjusterede BSC-arm separat og har heller ikke indsendt test for proportionale hazarder for IPCW-justeret OS. Ansøger begrundet dette med, at den valgte IPCW-metode indebærer proportionale hazarder, idet OS for BSC-armen er afledt via en IPCW-HR fra cabozantinib-armen.

Medicinerådet vurderer, at denne begrundelse bygger på en metodeafhængig antagelse, som ansøger selv har fastlagt. Ekstrapoleringen af OS vurderes derfor at være behæftet med betydelig usikkerhed, da den hviler på en antagelse om proportionale hazarder mellem cabozantinib og BSC til trods for, at ansøger kunne have fremskrevet den overkrydsningsjusterede komparatorarm separat og på den måde undgå denne antagelse.



På trods af disse usikkerheder anvender Medicinrådet ansøgers tilgang i hovedanalysen i epNET-kohorten og scenarie 1 i pNET-kohorten, da det er den eneste tilgængelige metode til at belyse effekten justeret for overkrydsning i den indsendte sundhedsøkonomiske model.

epNET

Medicinrådet anvender ansøgers valg af den eksponentielle fordeling i hovedanalysen. Da flere parametriske fordelinger vurderes klinisk plausible, gennemføres to følsomhedsanalyser, hvor log-normal og log-logistisk fordelingen anvendes, idet disse ligger tæt på den eksponentielle fordeling. Ved anvendelsen af en log-normal fordeling ses en 3-års rate på 34 % og 5-års rate på 19 % i cabozantinib-armen samt 3-års rate på 19 % og 5-års rate på 8 % i BSC-armen. Ved anvendelsen af en log-logistisk fordeling ses en 3-års rate på 32 % og 5-års rate på 17 % i cabozantinib-armen samt 3-års rate på 17 % og 5-års rate på 7 % i BSC-armen.

Derudover udføres følsomhedsanalyser med nedre og øvre konfidensinterval for HR (afsnit 8.3).

pNET

Idet der endnu ikke er dokumenteret en overlevelsesgevinst af cabozantinib relativt til BSC (ingen adskillelse af KM-kurver), og anvendelse af IPCW-HR er forbundet med væsentlig usikkerhed pga. manglende proportionale hazarder, så præsenteres resultaterne af analysen som to scenarier, der reflekterer forskelle i den relative effekt på overlevelse:

- Scenarie 1: IPCW-HR på [REDACTED] anvendes
- Scenarie 2: HR ml. behandlingsarmene sættes til 1

Der udføres følsomhedsanalyser med nedre og øvre konfidensinterval for HR. Derudover gennemføres to følsomhedsanalyser med log-normal- og log-logistisk fordelingen, da disse vurderes klinisk plausible, idet de ligger tæt på den eksponentielle fordeling (udføres kun i scenarie 1, idet HR er sat til 1 i scenarie 2, og samme overlevelsesrater derfor anvendes for cabozantinib- og BSC-armen) (afsnit 8.3). Ved anvendelsen af en log-normal fordeling ses en 3-års rate på 55 % og 5-års rate på 40 % i cabozantinib-armen samt 3-års rate på 44 % og 5-års rate på 28 % i BSC-armen. Ved anvendelsen af en log-logistisk fordeling ses en 3-års rate på 53 % og 5-års rate på 36 % i cabozantinib-armen samt 3-års rate på 43 % og 5-års rate på 25 % i BSC-armen.

3.4.5 Respons (ORR, DoR og DCR)

Data på ORR, DoR og DCR for pNET og epNET fra datacut d. 24. august 2023 er præsenteret i hhv. Tabel 6 og Tabel 5.

Respons angiver den dokumenterede reduktion i tumorstørrelse som følge af behandlingen, hvor ORR måler andelen af patienter med komplet eller delvis respons, og DoR angiver, hvor længe dette respons varer.



DCR angiver andelen af patienter, der opnår komplet respons, partiel respons eller stabil sygdom efter behandlingen — altså hvor sygdommen ikke udvikler sig.

I epNET-kohorten ses en højere ORR i cabozantinib-armen sammenlignet med placebo-armen (5,2 % vs. 0 %), hvilket er forventeligt ved sammenligning mellem behandling og ingen behandling. For patienter i cabozantinib-armen, der responderede på behandlingen, var medianvarigheden af respons 8,3 måneder. Ved behandling med cabozantinib ses en højere sygdomskontrol sammenlignet med placebo (70 % vs. 54 %).

I pNET-kohorten ses en markant højere ORR i cabozantinib-armen sammenlignet med placebo-armen (19 % vs. 0 %), hvilket er forventeligt ved sammenligning mellem behandling og ingen behandling. For patienter i cabozantinib-armen, der responderede på behandlingen, var medianvarigheden af respons 11,2 måneder. Ved behandling med cabozantinib ses en højere sygdomskontrol sammenlignet med placebo (80 % vs. 55 %).

Medicinrådets vurdering af ORR, DoR og DCR

Medicinrådet vurderer, at cabozantinib er forbundet med en højere responsrate end placebo i både epNET- og pNET-kohorten. Den mediane responsvarighed i cabozantinib-armene var 8,3 måneder og 11,2 måneder i hhv. epNET-kohorten og pNET-kohorten. Derudover opnås en højere sygdomskontrol ved behandling med cabozantinib end ved placebo på tværs af kohorterne.

3.5 Sammenligning af sikkerhed

Sikkerhedspopulationen bestod af alle studiedeltagere, der modtog mindst én dosis af studiebehandlingen i cabozantinib-armen og placebo-armen, svarende til henholdsvis 132 og 67 patienter i epNET-kohorten og 63 og 31 patienter i pNET-kohorten. Median behandlingsvarighed i pNET-kohorten var 8,28 måneder for cabozantinib og 2,86 måneder for placebo, mens den i epNET-kohorten var hhv. 5,37 for cabozantinib og 2,79 for placebo.

Uønskede hændelser blev registreret i hver behandlingscyklus og omfattede alle hændelser fra baseline og frem til 30 dage efter patientens sidste dosis af cabozantinib eller placebo. Uønskede hændelser, der opstod mere end 30 dage efter behandlingsophør, blev kun registreret, hvis de blev vurderet som muligt, sandsynligt eller definitivt relateret til studiebehandlingen.

I Tabel 12 og Tabel 13 fremgår en oversigt over sikkerhedsdata fra CABINET-studiet for epNET- og pNET-kohorten.



Table 12. Overview of safety data for epNET-cohort in CABINET [6]

	Cabozantinib (n= 132)	Placebo (n= 67)	Forskelle, %-point	Forskelle, RR (95 % CI)
Patienter med ≥ 1 uønsket hændelse, n (%)	132 (100)	67 (100)	0,0 %-point (0,0;0,0)	1,00 (1,00;1,00)
Patienter med ≥ 1 alvorlig uønsket hændelse, n (%) *	58 (44)	27 (40)	3,6 %-point (-10,8, 18,1)	1,09 (0,77; 1,55)
Patienter med ≥ 1 CTCAE-grad ≥ 3 hændelser, n (%) §	98 (74)	31 (46)	28,0 %-point (13,9, 42,1)	1,60 (1,22; 2,12)
Patienter med ≥ 1 bivirkning, n (%)	130 (98)	56 (84)	14,9 %-point (5,8; 24,0)	1,18 (1,06; 1,31)
Dosisreduktion pga. uønskede hændelser, n (%)	87 (66)	7 (10)	55,5 %-point (44,6; 66,4)	6,31 (3,10; 12,85)
Behandlingsophør pga. uønskede hændelser, n (%)	36 (27)	13 (19)	7,9 %-point (-4,3; 20,0)	1,41 (0,80; 2,47)
Dødsfald inden for 30 dage efter sidste dosis af behandlingen, n (%)¹	9 (6,8)	5 (7,5)	-0,6 %-point (-8,3; 7,0)	0,91 (0,32; 2,6)

* En alvorlig uønsket hændelse er en hændelse eller reaktion, som uanset dosis medfører død, er livstruende, kræver hospitalsindlæggelse eller forlængelse af en eksisterende hospitalsindlæggelse, medfører vedvarende eller betydelig invaliditet eller funktionsnedsættelse, eller medfører medfødt anomali eller fosterskade (se ICH's fulde definition).

Table 13. Overview of safety data for pNET-cohort in CABINET [6]

	Cabozantinib (n= 63)	Placebo (n = 31)	Forskelle, %-point	Forskelle, RR (95 % CI)
Patienter med ≥ 1 uønsket hændelse, n (%)	63 (100)	31 (100)	0,0 %-point (0,0; 0,0)	1,00 (1,00; 1,00)
Patienter med ≥ 1 alvorlig uønsket hændelse, n (%) *	29 (46)	7 (23)	23,5 %-point (4,3; 42,6)	2,04 (1,01; 4,12)
Patienter med ≥ 1 CTCAE-grad ≥ 3 hændelser, n (%) §	46 (73)	14 (45)	27,9 %-point (7,2; 48,5)	1,62 (1,07; 2,45)
Patienter med ≥ 1 bivirkning, n (%)	62 (98)	26 (84)	14,5 %-point (1,2; 27,9)	1,17 (1,00; 1,37)



	Cabozantinib (n= 63)	Placebo (n = 31)	Forskel, %-point	Forskel, RR (95 % CI)
Dosisreduktion pga. uønskede hændelser, n (%)	43 (68)	6 (19)	48,9 %-point (30,9; 66,9)	3,53 (1,69; 7,38)
Behandlingsophør pga. uønskede hændelser, n (%)	12 (19)	3 (9,7)	9,4 %-point (-4,9; 23,6)	1,97 (0,60; 6,4)
Dødsfald inden for 30 dage efter sidste dosis af behandlingen, n (%) ¹	0	0	0	0

* En alvorlig uønsket hændelse er en hændelse eller reaktion, som uanset dosis medfører død, er livstruende, kræver hospitalsindlæggelse eller forlængelse af en eksisterende hospitalsindlæggelse, medfører vedvarende eller betydelig invaliditet eller funktionsnedsættelse, eller medfører medfødt anomali eller fosterskade (se ICH's fulde definition)

¹Dødsfald relateret til en uønsket hændelse (AE) i henhold til NCI CTCAE v5.0.

Forkortelser: epNET = ekstra-pankreatisk neuroendokrin tumor; pNET = pankreatisk neuroendokrin tumor; SAE = alvorlig uønsket hændelse, CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Sikkerhedsdata viser, at alle patienterne i epNET- og pNET-kohorten rapporterede mindst én uønsket hændelse i både cabozantinib-armen og placebo-armen. I pNET-kohorten var andelen af patienter med mindst én alvorlig uønsket hændelse højere for cabozantinib-armen sammenlignet med placebo-armen (46 % vs. 23 %) med en relativ risiko (RR) på 2,04 (95 % CI: 1,01; 4,12). Uønskede hændelser af CTCAE-grad ≥ 3 forekom hyppigere i cabozantinib-armen end i placebo-armen i både epNET- og pNET-kohorterne. I epNET var forekomsten 74,2 % vs. 46,3 % (RR (95 % CI): 1,60 (1,22; 2,12)), mens den i pNET var 73 % vs. 45 % (RR (95 % CI): 1,62 (1,07; 2,45)). Andelen af patienter med mindst én bivirkning var 98 % i cabozantinib-armen og 84 % i placebo-armen i både epNET- og pNET-kohorten, hvor RR var hhv. 1,18 (95 % CI: 1,06; 1,31) og 1,17 (95 % CI: 1,00; 1,37).

Dosisreduktion grundet uønskede hændelser forekom hyppigere i cabozantinib-armen i begge kohorter. I epNET fik 66 % i cabozantinib-armen og 10 % i placebo-armen reduceret dosis med en RR på 6,31 (95 % CI: 3,10; 12,85), hvilket betyder, at patienter behandlet med cabozantinib havde seks gange højere risiko for dosisreduktion på grund af uønskede hændelser sammenlignet med placebo. I pNET gjaldt det hhv. 68 % og 19 % af patienterne med tre gange højere risiko for cabozantinib-armen sammenlignet med placebo-armen (RR= 3,53; 95 % CI: 1,69; 7,38).

Der er ikke observeret en statistisk signifikant forskel i rapportering af alvorlige uønskede hændelse i epNET-kohorten (RR= 1,09; 95 % CI: 0,77; 1,55). Der var på samme måde heller ikke statistisk signifikant forskel i patienter, der afbrød behandlingen grundet uønskede hændelser i hhv. epNET-kohorten (RR= 1,41; 95% CI: 0,80; 2,47) og pNET-kohorten (RR= 1,97; 95 % CI: 0,60; 6,4). Yderligere var der ikke observeret en signifikant forskel i rapporteringen af dødsfald relateret til uønskede hændelser i epNET-kohorten (RR= 0,91; CI 95%; 0,32; 2,6). I pNET-kohorten blev der ikke rapporteret dødsfald relateret til uønskede hændelser i nogen af behandlingsarmene.



Af Tabel 14 og Tabel 15 fremgår en oversigt over alvorlige uønskede hændelser med en forekomst på $\geq 5\%$ for epNET- og pNET-kohorten. I bilag 14.6 ses en større oversigt over alvorlige uønskede hændelser rapporteret i CABINET.

Tabel 14. Alvorlige uønskede hændelser med en forekomst på $\geq 5\%$ i epNET-kohorten (DCO 24. august 2023) [6]

	Cabozantinib (N = 132)	Placebo (N = 67)
Hypertension, n (%)	8 (6,1)	1 (1,5)
Mavesmerter, n (%)	7 (5,3)	4 (6,0)

Forkortelser: DCO = data cut-off; epNET = ekstra-pankreatisk neuroendokrin tumor; SAE = alvorlig uønsket hændelse.

Tabel 15. Alvorlige uønskede hændelser med en forekomst på $\geq 5\%$ i pNET-kohorten (DCO 24. august 2023)[6]

	Cabozantinib (N = 63)	Placebo (N = 31)
Opkast, n (%)	4 (6,3)	0 (0)
Tyndtarmsobstruktion, n (%)	1 (1,6)	3 (9,7)

Forkortelser: DCO = data cut-off; epNET = ekstra-pankreatisk neuroendokrin tumor; SAE = alvorlig uønsket hændelse.

I epNET-kohorten var de alvorlige uønskede hændelser, der forekom hos $\geq 5\%$ af patienterne i cabozantinib-armen og placebo-armen, hhv. hypertension (6,1 % vs. 1,5 %) og mavesmerter (5,3 % vs. 6,0 %).

I pNET-kohorten var de alvorlige uønskede hændelser, der forekom hos $\geq 5\%$ af patienterne i cabozantinib-armen og placebo-armen, hhv. opkast (6,3 % i vs. 0 %) og tyndtarmsobstruktion (1,6 % vs. 9,7 %).

Medicinerådets vurdering af sikkerhed

Medicinerådet vurderer, at cabozantinib har en dårligere sikkerhedsprofil end placebo. Det vurderes dog, at frekvensen af alvorlige bivirkninger var lav, og at hyppige bivirkninger karakteriseres som håndterbare i klinisk praksis.

I epNET-kohorten blev der observeret en større andel patienter i cabozantinib-armen, der oplevede uønskede hændelser \geq grad 3, bivirkninger og dosisreduktioner pga. uønskede hændelser, sammenlignet med placebo-armen. I pNET-kohorten blev der observeret en større andel patienter i cabozantinib-armen, der oplevede alvorlige uønskede hændelser, uønskede hændelser \geq grad 3, bivirkninger og dosisreduktioner pga. uønskede hændelser, sammenlignet med placebo-armen.

I epNET-kohorten blev der ikke observeret en statistisk signifikant forskel i andel patienter, der oplevede uønskede hændelse, alvorlige uønskede hændelser, behandlingsophør pga. uønskede hændelser samt patienter, der døde inden for 30 dage efter sidste dosis.



Ligeledes blev der i pNET-kohorten ikke observeret dødsfald inden for 30 dage efter sidste dosis, og der blev ikke fundet en statistisk signifikant forskel i andel patienter, der oplevede uønskede hændelse eller behandlingsophør pga. uønskede hændelser.

Det bemærkes, at dosisreduktioner rapporteret som følge af uønskede hændelser i placeboarmene kan afspejle, at patienterne er symptomatiske, og således ikke nødvendigvis er udtryk for behandlingsrelaterede bivirkninger.

3.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Samlet set vurderer Medicinrådet, at der er væsentlige usikkerheder relateret til datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed:

- I CABINET-studiet omfattede epNET-kohorten ikke udelukkende gastrointestinale epNET-lokalisationer, men også patienter med lunge-NET. Da primærtumorsted er en kendt prognostisk faktor ved neuroendokrine tumorer, og lunge-NET generelt er forbundet med en dårligere prognose end mange gastrointestinale epNET [20,21], kan en samlet analyse af epNET uden opdeling efter tumorsted påvirke fortolkningen af effektestimaterne. Inklusion af patienter med forskellig prognose kan medføre en udligning af de absolutte effektestimater i den samlede population. Endvidere er der også observeret en skæv fordeling af primær tumorlokation i tyndtarmen, som er forbundet med en dårligere prognose, mellem cabozantinib-armen og placebo-armen i epNET-kohorten (28 % vs. 42 %). Dette kan have påvirket overlevelsesresultaterne i epNET-kohorten og potentielt have udlignet forskellen i OS mellem behandlingsarmene, hvilket bidrager til usikkerhed i fortolkningen af den observerede behandlingseffekt.
- Placeringen af cabozantinib som 4. linje eller senere i epNET (ekskl. lunge-NET) og pNET samt 2. linje eller senere i lunge-NET understøttes ikke entydigt af data fra CABINET-studiet. Patienterne havde et medianantal på 2–3 tidligere behandlinger (interval 1–8), hvilket indikerer betydelig heterogenitet i behandlingslinje. Denne heterogenitet forstærkes af inklusion af lunge-NET, som både har en anden prognose og forventes behandlet tidligt i forløbet end øvrige epNET. Da der ikke foreligger separate data for behandlingslinjer opdelt på epNET (ekskl. lunge-NET), pNET og lunge-NET, er det ikke muligt at vurdere, hvor stor en andel der reelt er behandlet i den relevante linje. Dette indebærer, at placebo ikke nødvendigvis udgør en klinisk relevant komparator, idet patienter kan have modtaget placebo i en behandlingslinje, hvor behandling faktisk er indiceret i dansk klinisk praksis. Tilsvarende kan patienter i cabozantinib-armen have modtaget cabozantinib i en behandlingslinje, hvor anden behandling faktisk var indiceret i dansk klinisk praksis. Samtidig er der i begge behandlingsarme risiko for, at patienter er behandlet i en senere linje end den tiltænkte, hvilket afspejles i det brede interval i antal tidligere behandlinger. Samlet reducerer dette studiets beslutningsrelevans og overførbare til den tiltænkte behandlingslinje i dansk klinisk praksis.
- I CABINET-studiet modtog en betydelig andel af patienterne efterfølgende systemisk behandling, mens dette ikke forventes i dansk klinisk praksis efter cabozantinib.



Denne uoverensstemmelse kan påvirke overlevelsesestimerne og reducere den eksterne validitet, idet effekten ikke nødvendigvis afspejler behandlingen i den relevante behandlingslinje. Betydningen heraf er usikker. Udover den manglende overensstemmelse med dansk klinisk praksis, afviger mængden og typen af den efterfølgende behandling også fra hinanden i begge behandlingsarme i kohorterne. Dette kan gøre armene mindre sammenlignelige og medføre implikationer for fortolkningen af især OS, idet efterfølgende behandling kan bidrage til at skævvride forskelle mellem behandlingsarmene.

- pNET og epNET er generelt karakteriseret ved et langsomt progredierende sygdomsforløb, hvilket indebærer, at vurdering af langtidseffekt og -sikkerhed kræver lang opfølgning. Da det foreliggende datagrundlag er relativt umodent, er der stor usikkerhed om langtidseffekter og sikkerhed, idet sene eller kumulative bivirkninger kan være utilstrækkeligt belyst.
- Medicinrådet vurderer, at der ikke er proportionale hazarder for PFS og OS, hvilket betyder, at den relative effekt (HR) varierer over tid, og den konstante hazard ratio skal derfor fortolkes med forsigtighed. Da ansøger ikke har kunnet sandsynliggøre, at proportionalitetsantagelsen for OS opfyldes efter justering for overkrydsning, vurderes det ligeledes at gælde for HR for IPCW-justeret OS. Vurderingen af OS og PFS bør derfor baseres på Kaplan-Meier kurverne, herunder medianværdier og rater, men disse er ikke indsendt af ansøger for IPCW-justeret OS for komparator, og datagrundlaget for vurdering af OS hviler derfor alene på IPCW-HR, der er behæftet med væsentlig usikkerhed grundet manglende proportionale hazarder.

4. Fremskrivning af patientbevægelser

4.1 Fremskrivning ved brug af parametriske ekstrapolationsmodeller

Progressionsfri overlevelse (PFS) og samlet overlevelse (OS) for cabozantinib og BSC er fremskrevet med parametriske ekstrapolationsmodeller, og valg af ekstrapolationsmodel er gennemgået i afsnit 3.4.3 og 3.4.4. I indværende afsnit gennemgås fremskrivning af behandlingsvarigheden for de to behandlingsarme.

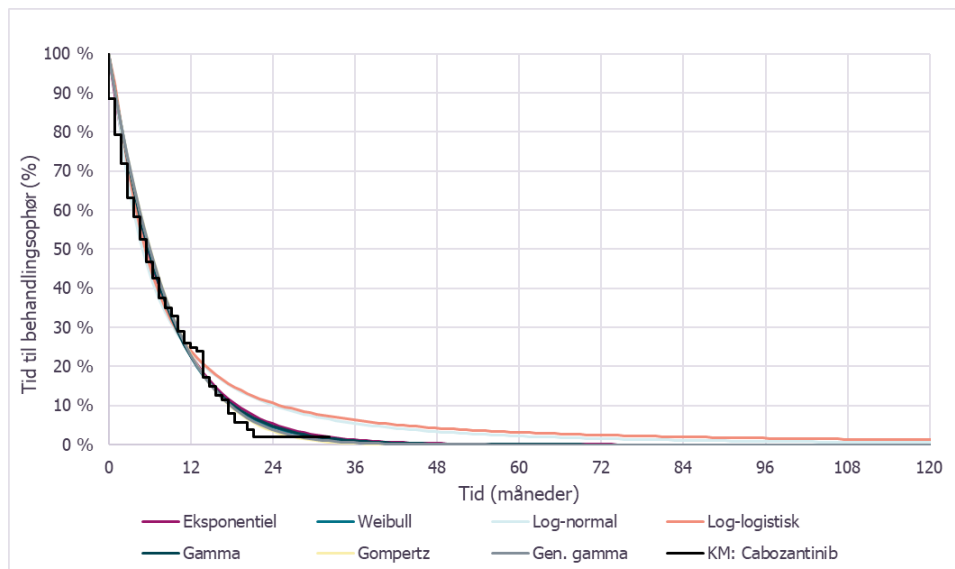
4.1.1 Fremskrivning af behandlingsvarighed

For at estimere de forventede omkostninger forbundet med at anvende cabozantinib sammenlignet med BSC er det nødvendigt at fremskrive de observerede TTD-data (tid til behandlingsophør), da opfølgningen i studiet er kortere end den anvendte tidshorisont. For hver behandlingsarm i epNET- og pNET-kohorten vurderer ansøger, på baggrund af log-kumulative hazard plots og Schoenfeld-residualer, at antagelsen om proportionale hazarder ikke er opfyldt (se ansøgers ansøgning). Ansøger fremskriver derfor TTD-data med separate modeller for hver behandlingsarm i begge kohorter.

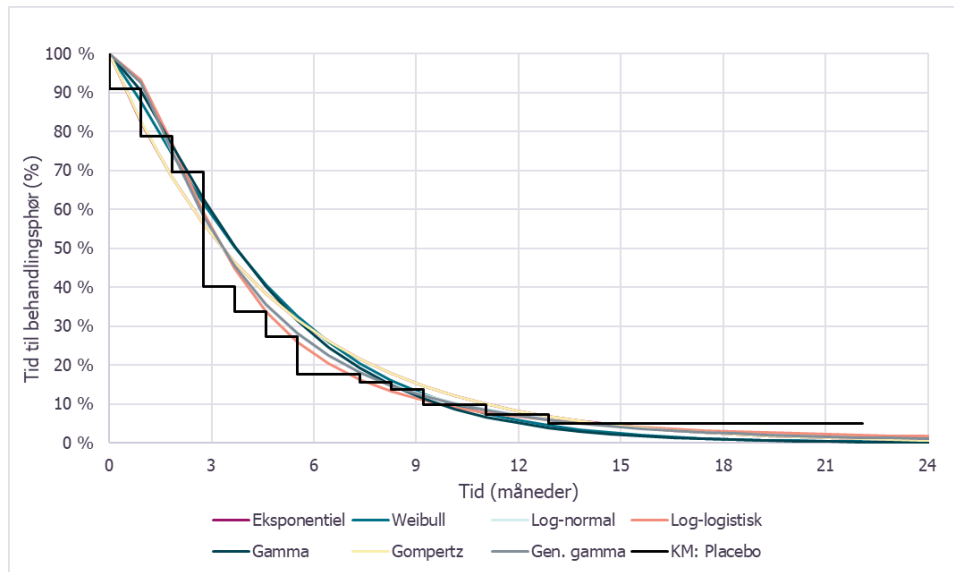


I epNET-kohorten har ansøger valgt at fremskrive TTD-data med en eksponentiel-fordeling i cabozantinib-armen og en log-logistisk fordeling i BSC-armen. Ved valg af fordeling i cabozantinib-armen har ansøger lagt vægt på, at de udglattede hazarder viser et overordnet stabilt forløb frem til ca. måned 10, hvorefter der kun observeres en begrænset svagt stigende forløb over tid, hvilket ansøger har vurderet foreneligt med en tilnærmelsesvis konstant hazard. Ved valg af fordeling i BSC-armen har ansøger lagt vægt på, at udglattede hazarder viser en stigende og derefter aftagende hazard over tid, hvilket er vurderet at være foreneligt med en log-logistisk fordeling. Ansøger har sammenlignet de valgte fordelinger med seks andre parametriske fordelinger for hver behandlingsarm (se ansøgningen).

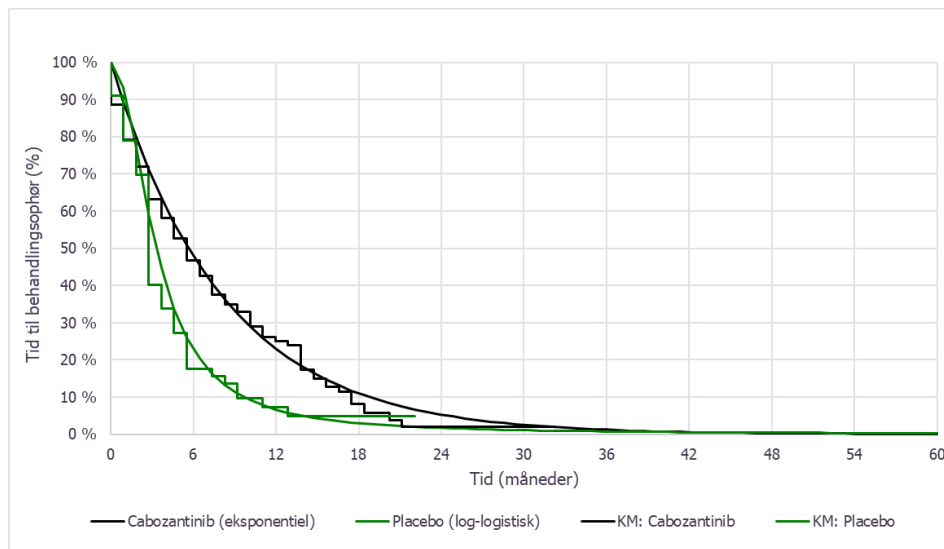
Ved de valgte fordelinger for epNET-kohorten er 1-årsraten ved behandling med cabozantinib 23 %, mens 3-årsraten er 1 %. For BSC er 1-årsraten 7 % og 3-årsraten 1 %. De modellerede TTD-forløb i ansøgers analyse fremgår af Figur 20, Figur 21, Figur 22 og Tabel 16.



Figur 20. Mulige parametriske modeller af tid til behandlingsophør (TTD) for cabozantinib i epNET-kohorten fra CABINET-studiet



Figur 21. Mulige parametriske modeller af tid til behandlingsophør (TTD) for BSC i epNET-kohorten fra CABINET-studiet



Figur 22. Observerede og ekstrapolerede kurver for tid til behandlingsophør (TTD) for cabozantinib og BSC i epNET-kohorten fra CABINET-studiet

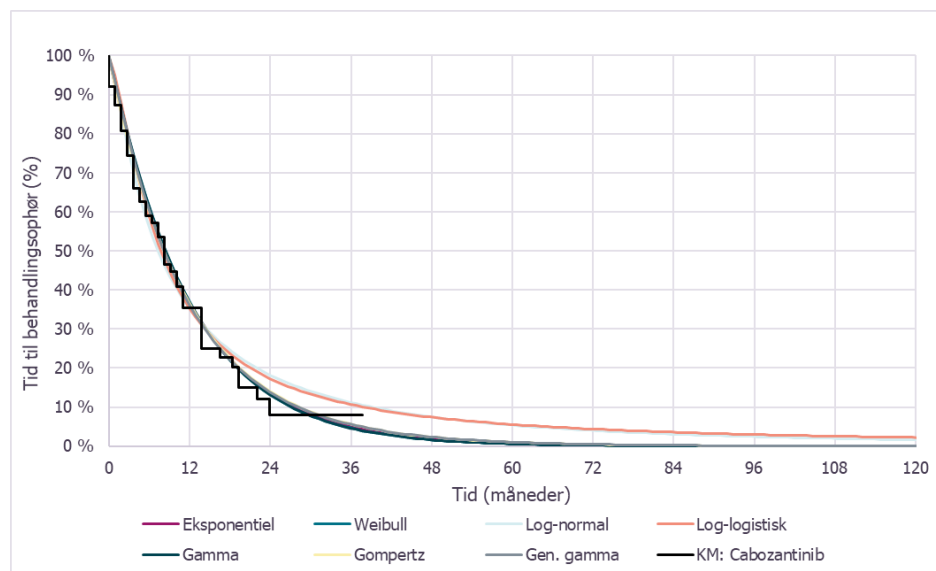


Tabel 16. Estimerede TTD-rater ved udvalgte tidspunkter for epNET-kohorten

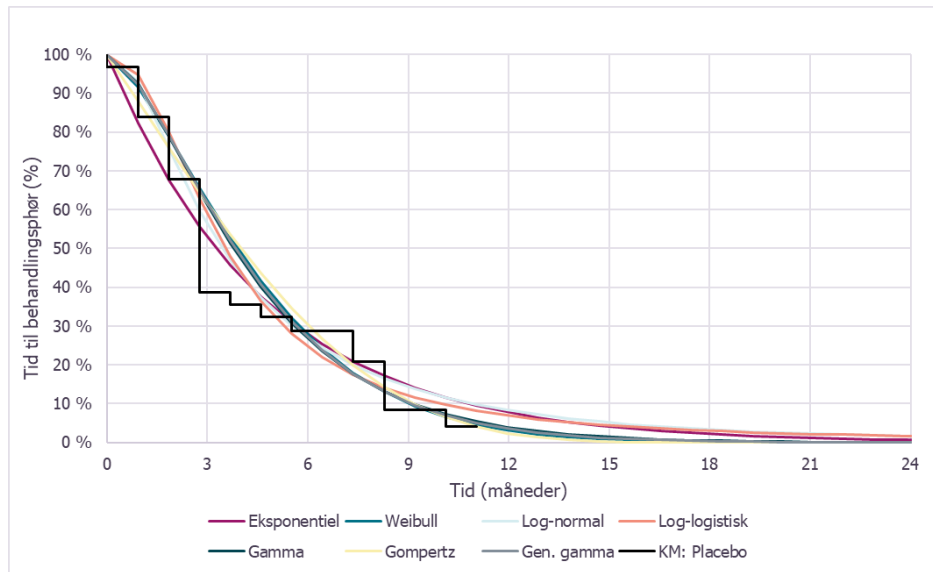
	Median mdr. (år)	Gns. mdr. (år)	1 år	2 år	3 år
Cabozantinib (eksponentiel)	5,5 (0,5)	8,6 (0,7)	23 %	5 %	1 %
BSC (log-logistisk)	2,8 (0,2)	5,2 (0,4)	7 %	2 %	1 %

Baseret på argumenter vedrørende både intern (statistisk og visuelt fit) og ekstern validitet (klinisk plausibilitet) har ansøger valgt at fremskrive TTD-data i pNET-kohorten med en eksponentiel-fordeling i cabozantinib-armen og en gamma-fordeling i BSC-armen. Ved valg af fordeling i cabozantinib-armen har ansøger lagt vægt på, at udglattede hazarder for det observerede data kun viser et svagt faldende forløb over tid. Ved valg af fordeling i BSC-armen, har ansøger lagt vægt på, at udglattede hazarder for det observerede data viser et svagt stigende forløb over tid, hvilket kan passe med en gamma-fordeling. Ansøger har sammenlignet de valgte fordelinger med seks andre parametriske fordelinger for hver behandlingsarm (se ansøgningen).

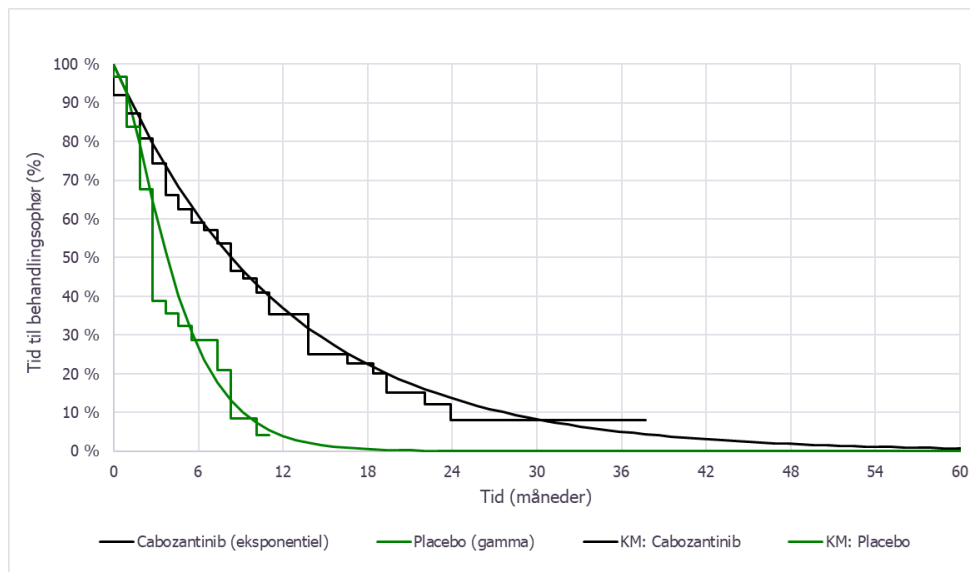
Ved de valgte fordelinger for pNET-kohorten er 1-årsraten ved behandling med cabozantinib 37 %, mens 5-årsraten er 1 %. For BSC er 1-årsraten 4 % og 5-årsraten 1 %. De modellerede TTD-forløb i ansøgers analyse fremgår af Figur 23, Figur 24, Figur 25 og Tabel 17.



Figur 23. Mulige parametriske modeller af tid til behandlingsophør (TTD) for cabozantinib i pNET-kohorten fra CABINET-studiet



Figur 24. Mulige parametriske modeller af tid til behandlingsophør (TTD) for BSC i pNET-kohorten fra CABINET-studiet



Figur 25. Observerede og ekstrapolerede kurver for tid til behandlingsophør (TTD) for cabozantinib og BSC i pNET-kohorten fra CABINET-studiet

Tablet 17. Estimerede TTD-rater ved udvalgte tidspunkter for pNET-kohorten

	Median mdr. (år)	Gns. mdr. (år)	1 år	2 år	3 år	4 år	5 år
Cabozantinib (eksponentiel)	8,3 (0,7)	12,5 (1,0)	37 %	14 %	5 %	2 %	1 %
BSC (gamma)	3,7 (0,3)	5,1 (0,4)	4 %	0 %	0 %	0 %	0 %



Medicinerådets vurdering af fremskrivning af behandlingsvarighed

Medicinerådet er enige i ansøgers fremskrivning af behandlingsvarighed og bemærker, at det observerede data er relativt modent, og de mulige ekstrapolationsmodeller ligger meget tæt.

4.2 Opsummering og validitet af fremskrevne patientbevægelser

Medicinerådets anvender samme antagelser som ansøger vedrørende fremskrivning af patientforløb.

Den gennemsnitlige tid i de enkelte helbredsstadier og den gennemsnitlige behandlingsvarighed for de to behandlingsarme i epNET- og pNET-kohorten fremgår af Tabel 18, Tabel 19 og Tabel 20.

Tabel 18. Ansøgers analyse i epNET-kohorten: Modelleret tid i de enkelte helbredsstadier, gennemsnit i måneder (år), ikke-diskonterede estimater (korrigeret for baggrundsdødelighed)

	Cabozantinib	BSC	Forskel
Tid i helbredsstadie PF	■	■	■
Tid i helbredsstadie PD	■	■	■
Totale leveår	■	■	■

Tabel 19. Ansøgers analyse i pNET-kohorten: Modelleret tid i de enkelte helbredsstadier, gennemsnit i måneder (år), ikke-diskonterede estimater (korrigeret for baggrundsdødelighed)

	Cabozantinib	BSC	Forskel
Tid i helbredsstadie PF	■	■	■
Tid i helbredsstadie PD	■	■	■
Totale leveår	■	■	■

Tabel 20. Ansøgers analyse: Modellerede gennemsnitlige behandlingsvarigheder for hver behandlingsarm i epNET- og pNET-kohorten, ikke-diskonterede estimater

	Varighed i mdr.	Varighed i år
epNET cabozantinib	■	■
epNET BSC	■	■
pNET cabozantinib	■	■
pNET BSC	■	■



Medicinrådets vurdering af de fremskrevne patientbevægelser

Medicinrådet er enige i ansøgers fremskrevne patientbevægelser for epNET-kohorten. For pNET indikerer de IPCW-justerede OS-kurver, som gennemgået i den kliniske gennemgang (se afsnit 3.4.4), at der ikke er en overlevelsesgevinst ved cabozantinib sammenlignet med BSC. Derudover er IPCW-HR behæftet med væsentlig usikkerhed som følge af manglende proportionale hazarder. På denne baggrund præsenteres analyserne i to scenarier, der afspejler forskelle i den antagne relative effekt på overlevelse:

- Scenarie 1: IPCW-HR på [REDACTED] anvendes
- Scenarie 2: HR mellem behandlingsarmene sættes til 1

I scenarie 2 justeres patienternes tid i PD-stadiet i BSC-armen derfor til [REDACTED] måneder ([REDACTED] år).

Medicinrådet vurderer endvidere, at der for BSC-armene ikke forventes forskel mellem behandlingsvarighed og tid i PF-stadiet, da patienter forventes at fortsætte behandling frem til progression, og BSC ikke er forbundet med behandlingsrelateret toksicitet. PFS vurderes derfor at være et rimeligt mål for behandlingsvarighed i BSC-armene i begge kohorter. Medicinrådet bemærker, at behandlingsvarighed og tid i PF-stadiet i BSC-armene er sammenlignelig (forskul på [REDACTED] måned), og anvender derfor fortsat TTD-data.

5. Helbredsrelateret livskvalitet

5.1 Inkluderede instrumenter for HRQoL

Ansøger har afrapporteret helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) for tre instrumenter fra CABINET: EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-GINET21 og Patients' Global Impression of Change (PGIC), se Tabel 21.

Instrumentet EORTC QLQ-C30 mappes til EQ-5D-5L og anvendes til beregning af nytteværdier, se afsnit 5.2.

Tabel 21. Oversigt over ansøgers inkluderede instrumenter til måling af helbredsrelateret livskvalitet

Instrument	Median opfølgningstid og datacut	Anvendelse	Kilde	Henvisning til beskrivelse
EORTC QLQ-C30	Datacut: 24. august 2023 Median opfølgningstid er ikke rapporteret.	Effekt Nytteværdier: Data fra EORTC QLQ-C30 blev mappet til EQ-5D-3L med UK præferencevægte, som blev mappet til EQ-5D-5L med DK præferencevægte	QoL-substudie af CABINET-studiet	Afsnit 5.1.1



Instrument	Median opfølgningstid og datacut	Anvendelse	Kilde	Henvisning til beskrivelse
EORTC QLQ-GINET21	Datacut: 24. august 2023 Median opfølgningstid er ikke rapporteret.	Effekt	QoL-substudie af CABINET-studiet	Afsnit 5.1.2
Patients' Global Impression of Change (PGIC)	Datacut: 24. august 2023 Median opfølgningstid er ikke rapporteret.	Effekt	QoL-substudie af CABINET-studiet	Afsnit 5.1.3

5.1.1 EORTC QLQ-C30

5.1.1.1 Instrument og studiedesign

EORTC QLQ-C30 er et kræftspecifikt HRQoL-spørgeskema, der vurderer kræftpatienters fysiske, rolle-, kognitive, emotionelle og sociale funktion samt sygdomsrelaterede symptomer og generel livskvalitet.

Spørgeskemaet består af 30 spørgsmål, som vurderes på en firepunkts skala fra "slet ikke" til "meget". EORTC QLQ-C30's samlede score ligger mellem 0 og 100, hvor en højere score indikerer bedre HRQoL.

5.1.1.2 Dataindsamling

Data blev indsamlet ved baseline og derefter hver 12. uge indtil progression eller ved påbegyndelse af efterfølgende behandling. Derfor forventedes størstedelen af data at være for patienter uden progression (PF-stadiet), mens der kun er begrænsede data for patienter, der har progredieret (PD-stadiet), se Tabel 22 og Tabel 23. I nogle tilfælde blev data indsamlet uden for de planlagte 12-ugers intervaller. Her blev der anvendt en algoritme til at definere tidsvinduer omkring hvert planlagt tidspunkt, så svar kunne tilknyttes den tilsigtede vurderingsplan. Dette blev gjort for at undgå dobbeltregistrering af besøg.

To patienter i cabozantinib-armen og én patient i placebo-armen blev fejlagtigt klassificeret i pNET-kohorten, mens fire patienter i cabozantinib-armen og tre patienter i placebo-armen fejlagtigt blev klassificeret i epNET-kohorten. Alle disse patienter afgav mindst ét svar under studiet. Nyttelværdier blev baseret på korrigerede kohorter, hvor fejlagtigt klassificerede patienter blev ekskluderet.

Alle patienter med mindst én besvarelse af spørgeskemaet blev inkluderet i HRQoL-analyserne svarende til 254 ud af 298 mulige patienter.



Blandt patienter i begge randomiserede arme var HRQoL-compliance høj ved baseline i både pNET- og epNET-kohorten. Compliance faldt imidlertid markant over tid, med et særligt udtalt og asymmetrisk frafald i placebo-armen (især i pNET-kohorten). Ved senere opfølgningstidspunkter var antallet af besvarelser lavt. Tilsvarende var besvarelsesandelen blandt patienter, der forventedes at gennemføre HRQoL-spørgeskemaerne ved hver cyklus, høj ved baseline, men faldt betydeligt i løbet af opfølgningsperioden. Se bilag 14.7.1 for et overblik over besvarelsesandelene i hhv. cabozantinib-armen og placebo-armen.

Tabel 22. Overblik over besvarelser fordelt på helbredsstadier for cabozantinib-armen

Helbredsstadie	Antal besvarelser i helbredsstadiet, n	Antal patienter, der har afgivet minimum én besvarelse i helbredsstadiet, n
pNET		
PF-stadiet	130	39
PD-stadiet	14	8
epNET		
PF-stadiet	181	78
PD-stadiet	17	8

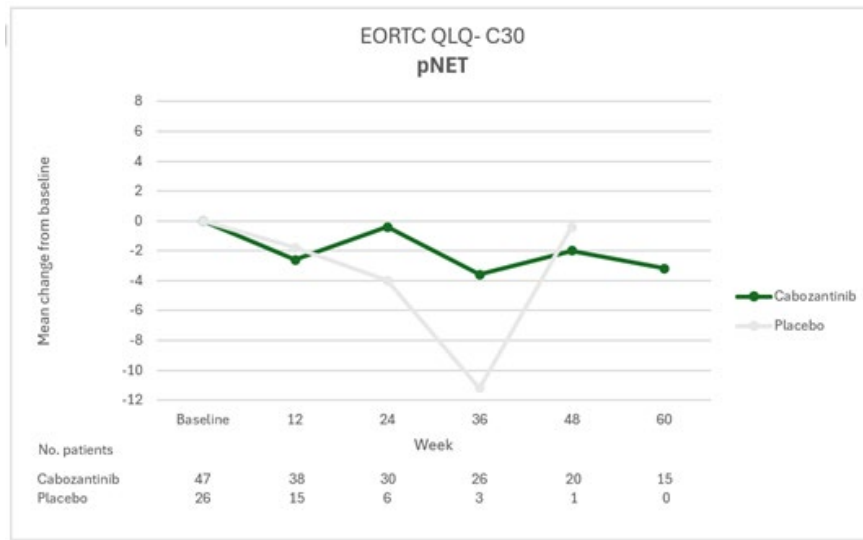
Tabel 23. Overblik over besvarelser fordelt på helbredsstadier for placebo-armen

Helbredsstadie	Antal besvarelser i helbredsstadiet, n	Antal patienter, der har afgivet minimum én besvarelse i helbredsstadiet, n
pNET		
PF-stadiet	24	15
PD-stadiet	31	10
epNET		
PF-stadiet	51	35
PD-stadiet	26	13

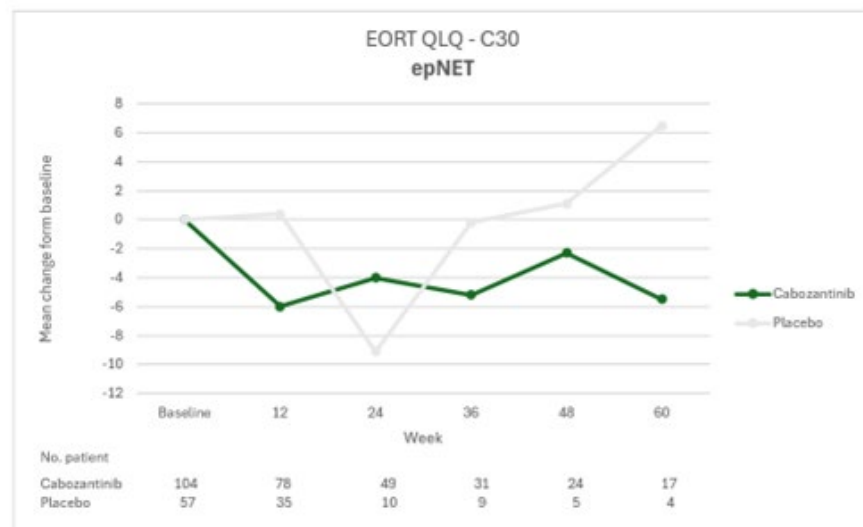


5.1.1.3 Resultater

EORTC QLQ-C30-scores var sammenlignelige ved baseline i begge kohorter. Over opfølgingsperioden ses ingen konsistent eller statistisk signifikant forskel mellem cabozantinib og placebo. Eventuelle udsving (fx uge 36) for placeboarmen i pNET-kohorten kan skyldes meget få observationer fra uge 24 og frem, hvilket også kommer til udtryk i ikke tilgængeligt data (N/A), store standardfejl og brede konfidensintervaller, se Figur 26, Figur 27 og Tabel 24.



Figur 26. Gennemsnitlig ændring i score fra baseline i pNET-kohorten



Figur 27. Gennemsnitlige ændring i score fra baseline i epNET-kohorten



Tabel 24. Resultater for EORTC QLQ-C30

Tidspunkt	Cabozantinib	Placebo	Cabozantinib vs. Placebo
	Gennemsnit (SE)	Gennemsnit (SE)	Forskel (95 % CI) *
pNET			
Baseline	85,9 (1,9)	85,3 (2,2)	0,6 (-5,2; 6,4)
Uge 12	83,3 (1,9)	83,5 (3,5)	-0,2 (-8,0; 7,6)
Uge 24	85,5 (2,2)	81,3 (3,9)	4,1 (-4,6; 12,8)
Uge 36	82,3 (2,7)	74,1 (11,8)	8,2 (-15,6; 32,0)
Uge 48	83,9 (2,3)	84,9 (N/A)	-0,9 (N/A)
Uge 60	82,7 (3,8)	N/A (N/A)	N/A (N/A)
epNET			
Baseline	80,6 (1,4)	79,5 (2,0)	1,1 (-3,7; 6,0)
Uge 12	74,6 (2,0)	79,9 (2,7)	-5,3 (-11,8; 1,2)
Uge 24	76,6 (2,0)	70,4 (5,6)	6,2 (-5,3; 17,8)
Uge 36	75,4 (2,7)	79,3 (4,2)	-3,9 (-13,7; 5,9)
Uge 48	78,3 (2,8)	80,6 (4,5)	-2,3 (-12,6; 8,0)
Uge 60	75,1 (4,0)	86,0 (4,4)	-10,9 (-22,5; 0,7)

5.1.2 EORTC QLQ-GINET21

5.1.2.1 Instrument og studiedesign

EORTC QLQ-GINET21 er et spørgeskema med 21 spørgsmål, der specifikt vurderer symptomer forbundet med gastrointestinale neuroendokrine tumorer (NET).

Det dækker følgende symptomskalaer: endokrine symptomer, gastrointestinale symptomer, behandlingsrelaterede bivirkninger, social funktion, sygdomsrelaterede bekymringer, knogle-/muskelsmerter, bekymring for vægttab, seksualitet og kommunikation.

5.1.2.2 Dataindsamling

Data for EORTC QLQ-GINET21 er indsamlet samtidig med EORTC QLQ-C30. Se mere om dataindsamlingen i afsnit 5.1.1.2.

I bilag 14.7.1 ses et overblik over besvarelser i de to behandlingsarme for hhv. pNET- og epNET-kohorten.



5.1.2.3 Resultater

Oversigt over resultaterne for EORTC QLQ-GINET21 kan ses i bilag 14.7.2.

EORTC QLQ-GINET21 viser overordnet ingen forskel mellem cabozantinib og placebo på tværs af domæner. Der ses dog en tydelig indikation om øget behandlingsrelateret symptombyrde ved cabozantinib (epNET uge 12 og pNET uge 24), hvilket er klinisk plausibelt.

5.1.3 Patients' Global Impression of Change (PGIC)

5.1.3.1 Instrument og studiedesign

I PCIG får patienter ét spørgsmål vedrørende deres vurdering om ændringen i deres samlede tilstand. Skalaen går fra "Meget forbedret" til "Meget forværret". Svarene registreres som numeriske værdier, hvor en lavere score indikerer bedre HRQoL.

5.1.3.2 Dataindsamling

Data for PCIG er indsamlet samtidig med EORTC QLQ-C30. Se mere om dataindsamlingen i afsnit 5.1.1.2.

I bilag 14.7.1 ses et overblik over besvarelser i hhv. cabozantinib-armen og placebo-armen.

5.1.3.3 Resultater

Oversigt over resultaterne for PCIG kan ses i bilag 14.7.3.

PGIC-resultaterne viser overordnet ingen forskel mellem cabozantinib og placebo. I epNET-kohorten ses en statistisk signifikant forskel ved uge 24 til fordel for cabozantinib, men denne forskel er ikke vedvarende ved senere tidspunkter. I pNET ses kun en tendens til bedre PGIC ved uge 12, mens senere sammenligninger begrænses af manglende data i placebo-armen.

5.1.4 Medicinrådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet

Datagrundlaget vurderes at være behæftet med væsentlig usikkerhed og risiko for selektionsbias/informativt frafald på grund af det betydelige fald i besvarelser over tid, med et særligt markant og asymmetrisk frafald i placebo-armen (især i pNET). Ved sene opfølgningstidspunkter er antallet af besvarelser lavt, og HRQoL-resultater bør derfor primært vægtes for de tidlige tidspunkter, mens langtidsresultater er mindre robuste. Det bemærkes ydermere, at målingerne er foretaget med relativt lange intervaller og på få tidspunkter. Dette medfører risiko for, at væsentlige ændringer i patienternes livskvalitet — herunder både kortvarige forværringer (f.eks. bivirkninger) — ikke opfanges.

På tværs af EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-GINET21 og PGIC ses ingen konsistent eller vedvarende forskel i livskvalitet mellem cabozantinib-armen og placebo-armen.



De fleste estimerede forskelle er små og statistisk usikre. Medicinrådet vurderer, at det på grund af sygdommens sjældenhed og heterogenitet er vanskeligt at udtale sig om overførbare resultater til dansk klinisk praksis.

5.2 Nytteværdier

5.2.1 Grundlag for beregning af nytteværdier

Til opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet i CABINET [3] blev der indsamlet patientrapporterede data vha. EORTC QLQ-C30-spørgeskemaet, jf. afsnit 5.1.1. Da EQ-5D ikke blev indsamlet i studiet, har ansøger mappet fra EORTC QLQ-C30 til EQ-5D-3L nytteværdier med UK vægte ved brug af en valideret algoritme udviklet af Longworth et al. (2014) [23]. Algoritmen fremgår af HERC-databasen over validerede mappingalgoritmer [24]. Algoritmen er tidligere anvendt i en NET-population og blev af ansøger identificeret som den mest egnede i en systematisk litteraturgennemgang af mapping-algoritmer.

Derefter anvender ansøger en mapping-algoritme udviklet af Torkilseng et al. (2025), hvor EQ-5D-3L med UK vægte mappes direkte til EQ-5D-5L med DK vægte [25].

Tabel 25. Grundlag for estimering af nytteværdier

Instrument	Præferencevægte	Kilde	Kort beskrivelse
EORTC QLQ-C30 → EQ-5D-3L	UK	Longworth et al. (2014) [23]	Respons-baseret direkte mapping. Multinomial model der estimerer EQ-5D-3L-dimensioner ud fra EORTC QLQ-C30 domænescorer.
Anvendelse af et relativt fald i nytteværdi til beregning af nytteværdi PD-stadiet	-	Swinburn et al. (2012) [26]	Forholdet mellem 0,77 (stabil sygdom) og 0,61 (progression) hos NET-patienter anvendt som multiplikator på de estimerede PF-nyttværdier til beregning af PD-nyttværdierne.
EQ-5D-3L → EQ-5D-5L	DK	Torkilseng et al. (2025) [25]	UK EQ-5D-3L-værdier konverteret til DK EQ-5D-5L-værdier via valideret lineær model.

5.2.2 Beregning af nytteværdier

Ansøger har mappet EORTC QLQ-C30 til EQ-5D-3L ved brug af Longworth-algoritmen [23].



Herefter har ansøger anvendt *linear mixed models for repeated measures* (MMRM) til at estimere stadiespecifikke nytteværdier for stadierne PF (progressionsfri) og PD (progredieret) separat for epNET- og pNET-kohorten. Ansøger antager, at nytteværdierne er behandlingsuafhængige. Denne antagelse understøttes af en regressionsanalyse, hvor der ikke er påvist en statistisk signifikant forskel i estimeret nytte mellem behandlingsarmene (se ansøgningen).

MMRM tager højde for, at hver patient kan besvare spørgeskemaet flere gange over tid. Ansøger antager, at manglende data er *missing at random* (MAR), og har inkluderet alle tilgængelige besvarelser, men i tilfælde, hvor der forelå flere besvarelser for samme planlagte tidspunkt, blev den besvarelse, der lå tættest på det planlagte besøg, anvendt. Ansøger har ikke foretaget imputering af manglende HRQoL-data.

Ved gennemgang af de estimerede PD-nyttværdier vurderede ansøger, at disse var klinisk implausible, idet de lå på samme niveau eller højere end PF-værdierne. Ansøger vurderer, at dette skyldes et begrænset datagrundlag for PD-stadiet. For at sikre klinisk konsistens har ansøger derfor anvendt et relativt fald i nytteværdi baseret på Swinburn et al. (2012) [26], som estimerede TTO (*Time Trade-off*)-baserede nytteværdier for NET-patienter (0,77 for stabil sygdom og 0,61 for progression). Forholdet mellem disse værdier er anvendt som multiplikator på de estimerede PF-nyttværdier til beregning af PD-nyttværdierne.

Nyttværdierne er herefter konverteret til EQ-5D-5L med danske præferencevægte ved brug af Torkilseng et al. (2025) [25] og efterfølgende aldersjusteret i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning, således at nytteværdierne aftager med stigende alder som følge af den øgede sygelighed og funktionsnedsættelse, der generelt kan være forbundet med stigende levealder.

Ansøger har ikke estimeret fald i helbredsrelateret livskvalitet som følge af uønskede hændelser, da ansøger antager, at dette er afspejlet i data for helbredsrelateret livskvalitet. Dette gælder på trods af forskelle i bivirkningsprofiler og fraværet af behandlingsspecifikke nytteværdier.

5.2.3 Resultater for nytteværdier

Nyttværdierne anvendt i den sundhedsøkonomiske model er præsenteret i Tabel 26. For både epNET- og pNET-kohorten ses et fald i nytteværdi ved overgang fra PF-stadiet til PD-stadiet. Nyttværdierne er lavere for epNET-kohorten end for pNET-kohorten i begge stadier.



Tabel 26. Anvendte nytteværdier i ansøgers hovedanalyse

	Nytteværdi (95 % CI)	Instrument, præferencevægt	Kilde og henvisning
epNET			
PF-stadiet	0,80 (0,49; 1,11)	EQ-5D-5L, DK	CABINET [3] Afsnit 5.2 og 5.2.2
PD-stadiet	0,68 (0,41; 0,95)	EQ-5D-5L, DK	Swinburn et al. (2012) [26] Afsnit 5.2 og 5.2.2
pNET			
PF-stadiet	0,86 (0,53; 1,19)	EQ-5D-5L, DK	CABINET [3] Afsnit 5.2 og 5.2.2
PD-stadiet	0,73 (0,44; 1,02)	EQ-5D-5L, DK	Swinburn et al. (2012) [26] Afsnit 5.2 og 5.2.2

5.2.4 Medicinrådets vurdering af nytteværdier

Medicinrådet vurderer, at ansøgers anvendelse af dobbelt mapping ved konvertering fra EORTC QLQ-C30 til EQ-5D-3L UK-vægte og efterfølgende til EQ-5D-5L DK-vægte samt anvendelse af en ekstern kilde til faldet fra PF- til PD-stadiet er behæftet med væsentlig usikkerhed. Hver mapping mellem instrumenter introducerer et nyt lag af usikkerhed, og ved dobbelt mapping akkumuleres denne usikkerhed, hvilket reducerer robustheden af de estimerede nytteværdier.

Medicinrådet bemærker endvidere, at mappingalgoritmen fra EQ-5D-3L UK-vægte til EQ-5D-5L DK-vægte af Torkilseng et al. (2025) er udviklet og valideret i en population behandlet med immunterapi, og sammenhængen ml. EQ-5D-3L UK-vægte til EQ-5D-5L DK-vægte kan ikke nødvendigvis overføres til patientpopulationen i indeværende vurdering.

Ansøger har indsendt nytteværdierne baseret på EQ-5D-3L UK-vægte forud for mapping til EQ-5D-5L DK-vægte. Medicinrådet vurderer, at nytteværdierne i PF-stadiet med EQ-5D-3L UK-vægte er for lave set i forhold til, at patienterne generelt har det godt, og kan passe deres arbejde med få symptomer under progressionsfri sygdom (nyttværdierne på EQ-5D-3L UK-vægte er i PF-stadiet hhv. 0,73 i epNET-kohorten og 0,82 i pNET-kohorten). Derfor anvender Medicinrådet nytteværdierne EQ-5D-5L DK-værdierne i PF-stadiet til trods for usikkerhed forbundet med mapping til EQ-5D-5L DK-vægte. Medicinrådet vurderer desuden, at det er rimeligt, at niveauet er lavere i epNET-kohorten end i pNET-kohorten, da epNET-kohorten inkluderer patienter med tyndtarms-NET, som vurderes at have lavere livskvalitet.



Medicinrådet vurderer, at anvendelsen af Swinburn et al. (2012) [26] til estimering af nytteværdier i PD-stadiet er behæftet med usikkerhed, men faldet ml. PF- til PD-stadiet vurderes klinisk plausibelt, og anvender således også dette fald i den sundhedsøkonomiske analyse.

Medicinrådet vurderer generelt, at der er usikkerhed med niveauet for nytteværdierne og faldet mellem PF- og PD-stadiet, hvorfor Medicinrådet tester følsomheden heraf ved at justere med +/- 5 % i PF- og PD-stadiet i begge kohorter, se afsnit 8.3.

Ansøger antager, at ændringer i HRQoL som følge af uønskede hændelser er reflekteret i de observerede livskvalitetsdata, men Medicinrådet bemærker, at bivirkningsprofilerne mellem behandlingsarmene er forskellige (se afsnit 3.5), og det er derfor usikkert, om forskellige bivirkningsprofiler kan påvirke HRQoL på tværs af behandlingsarmene. Dette forventes dog - relativt til øvrige usikkerheder - at have mindre betydning for QALY-gevinsten.

6. Omkostninger

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer ansøger lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger og patientomkostninger. Ansøger har ikke inkluderet omkostninger til efterfølgende behandling, da cabozantinib først forventes at være en relevant behandlingsmulighed, når alle andre behandlinger er forsøgt (se afsnit 3.3.4).



6.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP).

Cabozantinib findes i tre styrker (60 mg, 40 mg og 20 mg), alle med 30 tabletter. Ansøger anvender ikke dosisfordelinger fra CABINET-studiet, da de ikke har data på individuelle dosisreduktioner. I stedet angiver ansøger, at 66 % af patienterne i epNET-kohorten og 68 % af patienterne i pNET-kohorten dosisreduceres. Det antages, at patienter, som ender på 20 mg, gennemgår to dosisreduktioner, mens patienter, der ender på 40 mg, gennemgår én dosisreduktion. På baggrund af en gennemsnitlig dosis på henholdsvis 41,4 mg i epNET-kohorten og 43,9 mg i pNET-kohorten beregner ansøger fordelingen af patienter på 60 mg-, 40 mg- og 20 mg-pakninger (jf. Tabel 27). Da prisen er den samme på tværs af pakninger, har den beregnede pakkefordeling ingen betydning for de samlede omkostninger for cabozantinib.

Tabel 27. Fordeling af patienter i epNET- og pNET-kohorten på cabozantinib-pakninger

	epNET (%)	pNET (%)
60 mg	34,0	32,0
40 mg	46,3	42,8
20 mg	19,7	25,2

Den beregnede omkostning per cyklus justeres for pauser i behandlingen. Pausering er opgjort som den gennemsnitlige samlede [redacted] længde i forhold til den gennemsnitlige [redacted] (fra [redacted] til [redacted]) blandt patienter, der har haft [redacted]. Pauseringen udgør [redacted] % i epNET-kohorten og [redacted] % i pNET-kohorten.

Omkostningerne vægtes herefter med andelen af patienter i behandling per cyklus baseret på TTD-data, se afsnit 4.1.1. Omkostningerne tilskrives derfor i starten af hver modelcyklus (hver 28. dag), som afspejler det tidspunkt hvor patienterne får udleveret cabozantinib. På den måde tages der højde for det lægeiddelspild der opstår, hvis patienterne stopper behandlingen midt i en modelcyklus og dermed kasserer overskydende medicin.

Ansøger antager, at der ikke er spild forbundet med, at patienterne får udleveret nye pakninger ved dosisreduktion af cabozantinib. Ansøger har dog gjort det muligt at inkludere lægemiddelspild i modellen for patienter, der dosisreduceres til henholdsvis 40 mg/dag og 20 mg/dag. Der antages ingen dosisoptrapning. En dosisreduktion antages at medføre spild af en halv pakning. Omkostningerne til dette spild tillægges lægemiddelomkostningerne for cabozantinib som en engangsomkostning, svarende til en halv pakning per patient, der dosisreduceres.



6.1.1 Co-medicinering

Ansøger har inkluderet lægemiddelomkostninger til co-medicinering med lanreotid og octreotid (SSA'er). Omkostningerne er beregnet på baggrund af andelen angivet i Tabel 28 ganget med prisen for 120 mg lanreotid og 30 mg octreotid, som begge administreres hver 4. uge. Omkostningen indgår per cyklus i modellen og vægtes med andelen af patienter i behandling baseret på TTD-data.

Tabel 28. Andel patienter der modtager co-medicinering i de to behandlingsarme i pNET- og epNET-kohorten

	epNET	pNET
Cabozantinib	68,7 %	54,7 %
BSC	69,6 %	54,8 %

Note: 50 % modtager henholdsvis lanreotid og octreotid i hver behandlingsarm i de to kohorter.

Patienter fortsætter behandlingen med SSA'er efter sygdomsprogression, se afsnit 6.2.4.

Medicinerådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinerådet har anmodet ansøger om at indsende dosisfordelingen i CABINET-studiet, men ansøger har ikke imødekommet dette.

Medicinerådet vurderer, at der kan opstå lægemiddelspild ifm. at patienterne dosisreduceres og derfor skal have udleveret nye pakninger, hvorved overskydende tabletter kasseres. Medicinerådet vælger derfor at inkludere omkostninger til spild forbundet med cabozantinib. Desuden vurderer Medicinerådet, at der i dansk klinisk praksis ikke vil være forskel i pausering mellem epNET- og pNET-kohorten. Medicinerådet vurderer dog, at denne antagelse ikke har væsentlig betydning for de samlede omkostninger, og modellen justeres derfor ikke herfor.

Medicinerådet vurderer, at pausering af behandling i klinisk praksis ofte vil blive efterfulgt af dosisreduktioner, hvor patienterne skal have udleveret nye pakninger med en reduceret dosis. Da prisen er ens på tværs af pakningsstørrelser, er det derfor usikkert om pauseringerne vil resultere i lavere lægemiddelomkostninger. På baggrund af dette udfører Medicinerådet en følsomhedsanalyse, hvor hverken pausering eller lægemiddelspild indgår (afsnit 8.3).

Med hensyn til co-medicinering vurderer Medicinerådet, at andelen af patienter, der modtager SSA'er, vil være ens i behandlingsarmene i de to kohorter. I dansk klinisk praksis anvendes SSA'er til reduktion af hormonproduktion (se afsnit 1.4) og vurderes at omfatte ca. 50 % af patienterne i epNET-kohorten og 10 % af patienterne i pNET-kohorten. Disse andele justeres derfor i modellen. Endvidere justeres modellen således, at patienter udelukkende modtager octreotid som SSA, idet den billigste SSA forventes anvendt i dansk klinisk praksis (afsnit 7).

Medicinerådet anvender sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP) fremfor AIP.



6.2 Hospitalsomkostninger

6.2.1 Administrationsomkostninger

Ansøger antager ingen administrationsomkostninger forbundet med cabozantinib, da det administreres oralt.

Ansøger inkluderer administrationsomkostninger for co-medicinering. Enhedsomkostninger for administration er ganget med de samme andele som angivet i Tabel 28 og lagt sammen med lægemiddelomkostningerne for co-medicinering. En samlet omkostning indgår per cyklus i modellen og vægtes med andelen af patienter i behandling baseret på TTD-data. Administrationsomkostninger indgår således i de samlede omkostninger for co-medicinering.

Ansøgers antagelser vedr. administrationsomkostninger fremgår af Tabel 29.

Tabel 29. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. administrationsomkostninger

Administrationsform	Frekvens	Diagnose- og procedurekoder*	DRG-gruppe	Enhedsomkostning, DKK
Intramuskulær injektion (octreotid)	Hver 4. uge	MDC10	10MA98: 1-dags-gruppe, pat. mindst 7 år	1.992
Dyb subkutan injektion (lanreotid)	Hver 4. uge	MDC10	10MA98: 1-dags-gruppe, pat. mindst 7 år	1.992

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers antagelser vedr. administrationsomkostninger, men anvender samme andele som beskrevet i Medicinrådets vurdering af co-medicinering i afsnit 6.1.1.

6.2.2 Monitoreringsomkostninger

Ansøger har inkluderet monitoreringsomkostninger ved at gange frekvenser for ressourceforbrug med de tilhørende enhedsomkostninger, som angivet i Tabel 30. De samme frekvenser for monitorering anvendes i begge behandlingsarme.

I epNET-kohorten giver dette en omkostning på 1.152 DKK i PF-stadiet og 3.895 DKK i PD-stadiet. I pNET-kohorten udgør omkostningen 933 DKK i PF-stadiet og 3.895 DKK i PD-stadiet. Forskellen i PF-stadiet mellem kohorterne skyldes antagelsen om én ekstra CT-skanning årligt i PF-stadiet for epNET-kohorten.



Monitoreringsomkostninger indgår som en samlet omkostning per cyklus i henholdsvis PF- og PD-stadiet og vægtes med andelen af patienter i behandling per cyklus baseret på TTD-data.

Tabel 30. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. monitoreringsomkostninger

Forløb	Frekvens (årligt)*	Diagnose- og procedurekoder	DRG-gruppe	Enhedsomkostning, DKK
CT-skanning	PF-stadiet: epNET = 2 pNET = 1 PD-stadiet: 2	A (DC759), kræft i endokrin kirtel UNS. P (UXCD55), CT-skanning af pancreas.	30PRO06	2.861
Indlæggelse	PF-stadiet: 0 PD-stadiet: 1	A (DC759), kræft i endokrin kirtel UNS.	10MA05 Varighed >= 12 timer (lang).	31.472
Laboratorietest*	PF-stadiet: 3 PD-stadiet: 4		-	-
Anden billeddiagnostik	PF-stadiet: 1 PD-stadiet: 1	A (DC759), kræft i endokrin kirtel UNS. P (UXCD55), CT-skanning af pancreas.	30PR06	2.861
Ultralyd	PF-stadiet: 0 PD-stadiet: 1	A (DC759), kræft i endokrin kirtel UNS. P (BLNJ33), ultralydbehandling.	10MA98	2.150
Lægebesøg	PF-stadiet: 3 PD-stadiet: 4	A (DC759), kræft i endokrin kirtel UNS. P (DZ089), kontrolundersøgelse efter behandling af kræft UNS.	10MA98	2.150

*Samme frekvens gælder i epNET- og pNET-kohorten medmindre andet er angivet. **Ansøger antager, at denne omkostning er inkluderet i lægebesøget.



Medicinrådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinrådet vurderer, at patienter i dansk klinisk praksis typisk vil modtage tre CT-skanninger årligt i PF-stadiet og fire CT-skanninger årligt i PD-stadiet i det første år for begge populationer, hvorefter opfølgingsfrekvensen reduceres til to CT-skanninger årligt. Derudover vurderer Medicinrådet, at ultralyd ikke indgår som en del af rutinemæssig monitorering for patienter med epNET eller pNET i dansk klinisk praksis.

Disse justeringer har imidlertid ingen betydning for de samlede monitoreringsomkostninger, idet Medicinrådet vurderer, at alle aktiviteter, bortset fra indlæggelse, vil kunne finde sted ved samme hospitalsbesøg. Der anvendes derfor udelukkende tre besøg årligt i PF-stadiet og fire besøg årligt i PD-stadiet i begge kohorter og behandlingsarme, således at monitoreringen alene tilskrives én DRG-takst per besøg (afsnit).

6.2.3 Uønskede hændelser

Ansøger har inkluderet omkostninger til håndtering af behandlingsrelaterede uønskede hændelser, der forekom i grad 3 eller højere hos ≥ 5 % af patienterne i mindst én arm i CABINET-studiet [3].

Frekvenserne af uønskede hændelser er i modellen omregnet til en sandsynlighed per fire-ugers cyklus. Herefter er omkostningerne beregnet som summen af disse sandsynligheder ganget med de tilhørende enhedsomkostninger. Omkostningerne vægtes herefter med andelen af patienter i behandling per cyklus baseret på TTD-data.

Ansøgers antagelser vedr. omkostninger til håndtering af uønskede hændelser fremgår af Tabel 61 og Tabel 62 i bilag 14.8.

Medicinrådets vurdering af omkostninger til håndtering af uønskede hændelser

Medicinrådet anvender ansøgers antagelser vedr. omkostninger til håndtering af uønskede hændelser.

6.2.4 Fortsat brug af SSA'er

Patienter fortsætter behandlingen med SSA'er efter sygdomsprogression, jf. afsnit 6.1.1. Ansøger har beregnet omkostningerne til fortsat brug af SSA'er ved at gange andelen af patienter, der fortsætter behandlingen ved progression (jf. Tabel 31), med en vægtet gennemsnitsomkostning for SSA-behandling.

Den vægtede omkostning er beregnet som et sumprodukt af 50 % patienter, der modtager lanreotid, og 50 % patienter, der modtager octreotid, varigheden af SSA-behandling, som er antaget at være 26,1 uger omregnet til 4-ugers cyklusser, samt prisen for 120 mg lanreotid og 30 mg octreotid. Begge lægemidler administreres hver 4. uge. Derudover er administrationsomkostninger inkluderet via et sumprodukt af andelen, varigheden af behandlingen og enhedsomkostningen, jf. afsnit 6.2.1.

Den samlede omkostning til fortsat brug af SSA'er indgår som en omkostning per cyklus i modellen og vægtes med andelen af patienter, der er progredieret.



Administrationsomkostninger indgår således i de samlede omkostninger for fortsat brug af SSA'er.

Tabel 31. Andel patienter der modtager SSA'er i de to behandlingsarme i pNET- og epNET-kohorten som efterfølgende behandling

	epNET	pNET
Cabozantinib	40,5 %	51,0 %
BSC	45,0 %	35,3 %

Medicinrådets vurdering af omkostninger til fortsat brug af SSA'er

Medicinrådet vurderer, at patienter, som fortsætter behandling med SSA'er uagtet sygdomsprogression, vil fortsætte behandlingen frem til død. Medicinrådet vurderer endvidere, at der ikke er forskel mellem behandlingsarmene i andelen af patienter, der fortsætter SSA-behandling efter progression. Det antages derfor, at samme andele som ved co-medicinering fortsætter behandlingen, svarende til ca. 50 % i epNET-kohorten og 10 % i pNET-kohorten. Ligesom ved co-medicinering antages patienter i dansk klinisk praksis udelukkende at modtage octreotid som SSA-behandling, idet det billigste lægemiddel forventes anvendt.

6.3 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til monitorering.

Patientomkostningerne omfatter både patientens effektive tid og transporttid i forbindelse med hospitalsbesøg.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 188 DKK per time og transportomkostninger på 140 DKK per besøg.

Ansøger antager, at alle aktiviteter vedrørende monitorering finder sted under ét enkelt hospitalsbesøg. Ansøger antager derfor tre besøg per år i PF-stadiet og fire besøg per år i PD-stadiet (se Tabel 30). Hvert besøg antages at vare tre timer, undtagen for indlæggelser, hvor der i PD-stadiet antages et tidsforbrug på 16 timer.

Frekvenserne for monitorering er omregnet til en frekvens per modelcyklus.

Transportomkostninger beregnes ved at gange cyklusfrekvensen med transportomkostningen per besøg, mens patientomkostninger beregnes ved at gange cyklusfrekvensen med både tidsforbruget og enhedsomkostningen for patienttid. Disse omkostninger summeres til en samlet patientomkostning. Omkostningerne vægtes herefter med andelen af patienter, der er henholdsvis progressionsfri og progredierede.

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser til estimering af patientomkostninger, men bemærker, at ansøger ikke har inkluderet patientomkostninger i forbindelse med administration af SSA'er og inkluderer derfor disse i analysen med en estimeret administrationstid på 30 min.



Derudover justeres enhedsomkostningen for patienttid til 200 DKK per time, transportomkostningen justeres til 150 DKK per besøg og patientens tidsforbrug i forbindelse med transport inkluderes som 90 minutter per besøg i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning.

7. Opsummering af ændringer fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse til Medicinrådets analyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse. Disse fremgår af Tabel 32.

Tabel 32. Forskelle i antagelser mellem ansøgers analyse og Medicinrådets analyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvi sning
Co-medicinering	Andele er ca. 70 % i epNET og 55 % i pNET (50 % lanreotid og 50 % octreotid)	Andele er ca. 50 % i epNET og 10 % i pNET (100 % octreotid)	Afsnit 6.1.1
Monitorering	DRG-takst per monitoreringsaktivitet	Monitoreringsaktiviteter samles per besøg, og der anvendes én DRG-takst per besøg	Afsnit 6.2.2
Fortsat brug af SSA'er	Andele er forskellig på tværs af arme og kohorter, fordeling er 50 % lanreotid og 50 % octreotid og varighed er 26 uger	Samme andele som co-medicinering, 100 % octreotid og behandling indtil død	Afsnit 6.2.4
Patientomkostninger	Patienttid = 188 DKK per time Transportomkostning = 140 DKK per besøg Tidsforbrug ifm. transport: ekskluderet Omkostninger ifm. administration af SSA'er: ikke inkluderet	Patienttid = 200 DKK per time Transportomkostning = 150 DKK per besøg. Tidsforbrug ifm. transport: inkluderet (90 minutter per besøg) Omkostninger ifm. administration af SSA'er: inkluderet. Tidsforbrug: 30 minutter	Afsnit 6.3



8. Resultat af den sundhedsøkonomiske analyse

8.1 Resultat af Medicinrådets analyse i epNET-kohorten

I Medicinrådets analyse af epNET-kohorten estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst per patient til 0,66 QALY (0,88 leveår), mens de inkrementelle omkostninger ca. er [redacted] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger per vundet QALY (ICER) ca. [redacted] DKK per QALY. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger per patient ca. 465.000 DKK, mens ICER er ca. 700.000 DKK per QALY.

De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostningerne for cabozantinib. QALY-gevinsten er drevet af, at patienternes tid til progression udskydes ved behandling med cabozantinib samtidig med, at patienternes livskvalitet er højere præ-progression end post-progression (Tabel 33).

Tabel 33. Resultatet af Medicinrådets analyse i epNET-kohorten, diskonterede estimater, halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrunds dødelighed

	Cabozantinib	BSC	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Monitorering	77.289	58.971	18.318
Håndtering af uønskede hændelser	988	349	639
Patienttid	18.822	13.464	5.357
Co-medicinering	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Fortsat brug af SSA'er	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Leveår i helbredsstadie PF	1,05	0,49	0,57
Leveår i helbredsstadie PD	1,59	1,28	0,31
Totale leveår	2,64	1,76	0,88
QALY i helbredsstadie PF	0,84	0,39	0,45
QALY i helbredsstadie PD	1,08	0,87	0,21
Totale QALYs	1,92	1,25	0,66

Inkrementelle omkostninger per vundet leveår	[redacted] DKK
Inkrementelle omkostninger per vundet QALY (ICER)	[redacted] DKK



8.2 Resultat af Medicinrådets analyse i pNET-kohorten

Idet der endnu ikke er dokumenteret en overlevelsesgevinst af cabozantinib relativt til BSC (ingen adskillelse af KM-kurver), og anvendelse af IPCW-HR er forbundet med væsentlig usikkerhed på grund af manglende proportionale hazarder, så præsenteres resultaterne af analysen som to scenarier, der reflekterer forskelle i den relative effekt på overlevelse:

- Scenarie 1: IPCW-HR på [REDACTED] anvendes
- Scenarie 2: HR ml. behandlingsarmene sættes til 1

I scenarie 1 estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst per patient til 0,89 QALY (1,02 leveår), mens de inkrementelle omkostninger ca. er [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger per vundet QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK per QALY. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger per patient ca. 590.000 DKK, mens ICER er ca. 660.000 DKK per QALY.

De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostningerne for cabozantinib. QALY-gevinsten er drevet af, at patienternes tid til progression udskydes ved behandling med cabozantinib samtidig med, at patienternes livskvalitet er højere præ-progression end post-progression (Tabel 34).

I scenarie 2 estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst per patient til 0,15 QALY (0 leveår), mens de inkrementelle omkostninger ca. er [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger per vundet QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK per QALY. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger per patient ca. 525.000 DKK, mens ICER er ca. 3.600.000 DKK per QALY.

I scenarie 2 er de inkrementelle omkostninger lavere end i scenarie 1. Dette skyldes, at de samlede leveår er ens i de to behandlingsarme, idet HR sættes til 1. Herved tilbringer BSC-armen mere tid i PD-stadiet i scenarie 2 end i scenarie 1, hvilket medfører højere omkostninger i BSC-armen. De øgede omkostninger er primært relateret til monitorering, men også til patienttid og fortsat anvendelse af SSA'er. QALY-gevinsten i scenarie 2 er således udelukkende drevet af, at cabozantinib-armen tilbringer længere tid i PF-stadiet, hvor patienternes livskvalitet er højere (Tabel 35).

Tabel 34. Resultatet af Medicinrådets analyse i pNET-kohorten, diskonterede estimater, halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrunds dødelighed. Scenarie 1

	Cabozantinib	BSC	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Monitorering	134.575	129.078	5.497
Håndtering af uønskede hændelser	2.841	143	2.698
Patienttid	24.562	21.999	2.563



	Cabozantinib	BSC	Forskel
Co-medicinering	■	■	■
Fortsat brug af SSA'er	■	■	■
Totale omkostninger	■	■	■
Leveår i helbredsstadie PF	1,55	0,44	1,12
Leveår i helbredsstadie PD	2,82	2,92	-0,10
Totale leveår	4,38	3,36	1,02
QALY i helbredsstadie PF	1,34	0,38	0,97
QALY i helbredsstadie PD	2,07	2,14	-0,07
Totale QALYs	3,41	2,52	0,89
Inkrementelle omkostninger per vundet leveår	■	■	DKK
Inkrementelle omkostninger per vundet QALY (ICER)	■	■	DKK

Tabel 35. Resultatet af Medicinrådets analyse i pNET-kohorten, diskonterede estimater, halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrundsdødelighed. Scenarie 2

	Cabozantinib	BSC	Forskel
Lægemiddelomkostninger	■	■	■
Monitorering	134.575	172.936	-38.361
Håndtering af uønskede hændelser	2.841	143	2.698
Patienttid	24.562	29.255	-4.693
Co-medicinering	■	■	■
Fortsat brug af SSA'er	■	■	■
Totale omkostninger	■	■	■
Leveår i helbredsstadie PF	1,55	0,44	1,12
Leveår i helbredsstadie PD	2,82	3,94	-1,12
Totale leveår	4,38	4,38	0,00
QALY i helbredsstadie PF	1,34	0,38	0,96
QALY i helbredsstadie PD	2,07	2,89	-0,82
Totale QALYs	3,41	3,26	0,15



Cabozantinib	BSC	Forskel
Inkrementelle omkostninger per vundet leveår	Ikke angivet, da ingen leveårsgevinst	
Inkrementelle omkostninger per vundet QALY (ICER)	■ DKK	

8.3 Medicinrådets følsomhedsanalyser

I epNET-kohorten er resultaterne mest følsomme overfor andelen af langtidsoverlevende og i høj grad over for fremskrivning af OS i BSC-armen. Resultatet er meget følsomt overfor ændringer i den anvendte HR, hvor anvendelse af nedre grænse for konfidensintervallet for HR (HR=■) giver en ICER på ca. ■ DKK, mens øvre grænse (HR=■) medfører en negativ ICER (dyrere og dårligere). Resultatet er robust over for øvrige ændringer (Tabel 36).

I pNET-kohorten er følsomhedsanalyserne for scenarie 1 og scenarie 2 præsenteret i henholdsvis Tabel 36 og Tabel 38. Ved anvendelse af nedre grænse for konfidensintervallet for HR (HR=■) er ICER'en ca. ■ DKK, mens øvre grænse (HR=■) medfører en negativ ICER (dyrere og dårligere). Resultatet af scenarie 1 er robust over for ændringer i nytteværdier, da QALY-gevinsten primært er drevet af en leveårsgevinst, mens resultatet i scenarie 2 er meget følsomt overfor ændringer i nytteværdierne, da QALY-gevinsten her er meget lille og drevet af forskelle i tid med progressionsfri sygdom og forskellen i nytteværdi før og efter progression.

Tabel 36. Deterministiske følsomhedsanalyser for epNET-kohorten. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen			0,66	■	■
Parametriske funktion for PFS	Log-logistisk fordeling i cabozantinib-armen i stedet for log-normal	Se afsnit 3.4.3	0,67	■	■
Parametriske funktion for PFS	Gen. gamma fordeling i cabozantinib-armen i stedet for log-normal	Se afsnit 3.4.3	0,66	■	■



Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Parametriske funktion for OS	Log-logistisk fordeling i begge arme i stedet for eksponentiel	Se afsnit 3.4.4	0,81	■	■
Parametriske funktion for OS	Log-normal fordeling i begge arme i stedet for eksponentiel	Se afsnit 3.4.4	0,82	■	■
HR nedre CI	HR=■	Se afsnit 3.4.4	1,12	■	■
HR øvre CI	HR=■	Se afsnit 3.4.4	-0,04	■	■
Nytteværdi i PF-stadiet 5 % lavere	PF=0,80 justeres ned til PF=0,74	Se afsnit 5.2.4	0,63	■	■
Nytteværdi i PF-stadiet 5 % højere	PF=0,80 justeres op til PF=0,86	Se afsnit 5.2.4	0,70	■	■
Nytteværdi i PD-stadiet 5 % lavere	PD=0,68 justeres ned til PD=0,65	Se afsnit 5.2.4	0,65	■	■
Nytteværdi i PD-stadiet 5 % højere	PD=0,68 justeres op til PD=0,71	Se afsnit 5.2.4	0,67	■	■
Nytteværdi i PF- og PD-stadiet 5 % lavere	PF=0,74 og PD=0,65	Se afsnit 5.2.4	0,62	■	■
Nytteværdi i PF- og PD-stadiet 5 % højere	PF=0,86 og PD=0,71	Se afsnit 5.2.4	0,71	■	■
Pausering og lægemiddelspild	Begge ekskluderes	Se afsnit 6.1	0,66	■	■



Table 37. Deterministic sensitivity analyses for pNET-cohort. Result of the Medical Board's sensitivity analysis compared with the main analysis, DKK. Scenario 1

Parameter	Sensitivity analysis	Rationale	Incremental QALY	Incremental costs (DKK)	ICER (+/- absolute difference from main analysis)
Result of main analysis			0,89	■	■
Parametric function for PFS	Log-logistic distribution in cabozantinib-arm instead of log-normal	See section 3.4.3	0,90	■	■
Parametric function for PFS	Gen. gamma distribution in cabozantinib-arm instead of log-normal	See section 3.4.3	0,87	■	■
Parametric function for OS	Log-logistic distribution in both arms instead of exponential	See section 3.4.4	1,07	■	■
Parametric function for OS	Log-normal distribution in both arms instead of exponential	See section 3.4.4	1,17	■	■
HR lower CI	HR=■	See section 3.4.4	2,09	■	■
HR upper CI	HR=■	See section 3.4.4	-1,14	■	■
Utility value in PF-stage 5% lower	PF=0,86 adjusted down to PF=0,79	See section 5.2.4	0,81	■	■
Utility value in PF-stage 5% higher	PF=0,86 adjusted up to PF=0,93	See section 5.2.4	0,97	■	■
Utility value in PD-stage 5% lower	PD=0,73 adjusted down to PD=0,69	See section 5.2.4	0,90	■	■
Utility value in PD-stage 5% higher	PD=0,73 adjusted up to PD=0,77	See section 5.2.4	0,89	■	■



Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Nytteværdi i PF- og PD-stadiet 5 % lavere	PF=0,74 og PD=0,65	Se afsnit 5.2.4	0,81	■	■
Nytteværdi i PF- og PD-stadiet 5 % højere	PF=0,86 og PD=0,71	Se afsnit 5.2.4	0,96	■	■
Pausering og lægemiddelspild	Begge ekskluderes	Se afsnit 6.1	0,89	■	■

Tabel 38. Deterministiske følsomhedsanalyser for pNET-kohorten. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK. Scenarie 2

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen			0,15	■	■
Parametriske funktion for PFS	Log-logistisk fordeling i cabozantinib-armen i stedet for log-normal	Se afsnit 3.4.3	0,15	■	■
Parametriske funktion for PFS	Gen. gamma fordeling i cabozantinib-armen i stedet for log-normal	Se afsnit 3.4.3	0,13	■	■
Nytteværdi i PF-stadiet 5 % lavere	PF=0,86 justeres ned til PF=0,79	Se afsnit 5.2.4	0,06	■	■
Nytteværdi i PF-stadiet 5 % højere	PF=0,86 justeres op til PF=0,93	Se afsnit 5.2.4	0,22	■	■



Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Nytteværdi i PD-stadiet 5 % lavere	PD=0,73 justeres ned til PD=0,69	Se afsnit 5.2.4	0,19	■	■
Nytteværdi i PD-stadiet 5 % højere	PD=0,73 justeres op til PD=0,77	Se afsnit 5.2.4	0,11	■	■
Nytteværdi i PF- og PD-stadiet 5 % lavere	PF=0,74 og PD=0,65	Se afsnit 5.2.4	0,11	■	■
Nytteværdi i PF- og PD-stadiet 5 % højere	PF=0,86 og PD=0,71	Se afsnit 5.2.4	0,18	■	■
Pausering og lægemiddelspild	Begge ekskluderes	Se afsnit 6.1	0,15	■	■

Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA) til at beskrive den samlede parameterusikkerhed. I en PSA gives hver modelparameter, der kan være behæftet med usikkerhed, en plausibel fordeling fremfor et punktestimat. Herefter simuleres den sundhedsøkonomiske model et stort antal gange, hvor der i hver simulering trækkes en ny værdi fra modelparametrene fordelinger. Dette resulterer i en ny ICER ved hver simulering, og således kan den samlede parameterusikkerhed vises som en sky af værdier for forholdet mellem inkrementelle omkostninger og QALY-gevinst.

I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet de centrale parametre som helbredsrelateret livskvalitet og parametrene, der anvendes til ekstrapoleringerne af overlevelse, progressionsfri overlevelse og behandlingsvarighed.

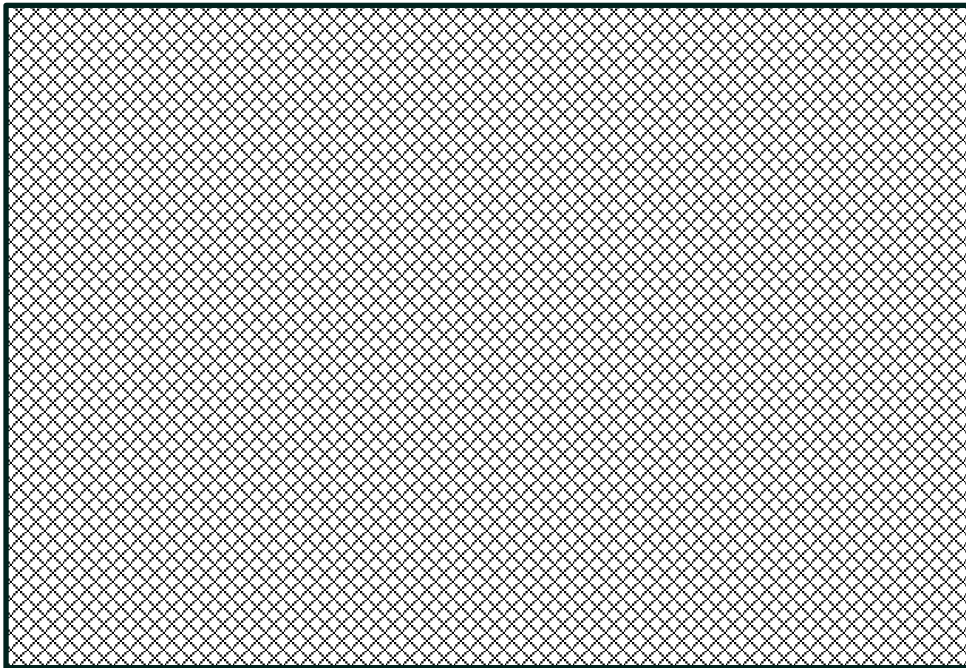
Resultaterne af PSA'en baseret på Medicinrådets hovedanalyse af epNET-kohorten fremgår af Figur 26 og Figur 27. Resultaterne viser, at usikkerheden forbundet med de inkluderede parametre påvirker både de inkrementelle omkostninger (fra ca. ■ DKK til ■ DKK) og de inkrementelle QALY-gevinster (mellem 0 og 1,5 QALY). I 1 % af simuleringerne observeres en negativ QALY-gevinst.

Resultaterne af PSA'en baseret på Medicinrådets scenarie 1 og scenarie 2 i pNET-kohorten fremgår af Figur 30 og Figur 31. Resultaterne viser, at usikkerheden forbundet med de inkluderede parametre påvirker både de inkrementelle omkostninger (fra ca. ■ DKK til ■ DKK) og de inkrementelle QALY-gevinster (mellem -2 og 3

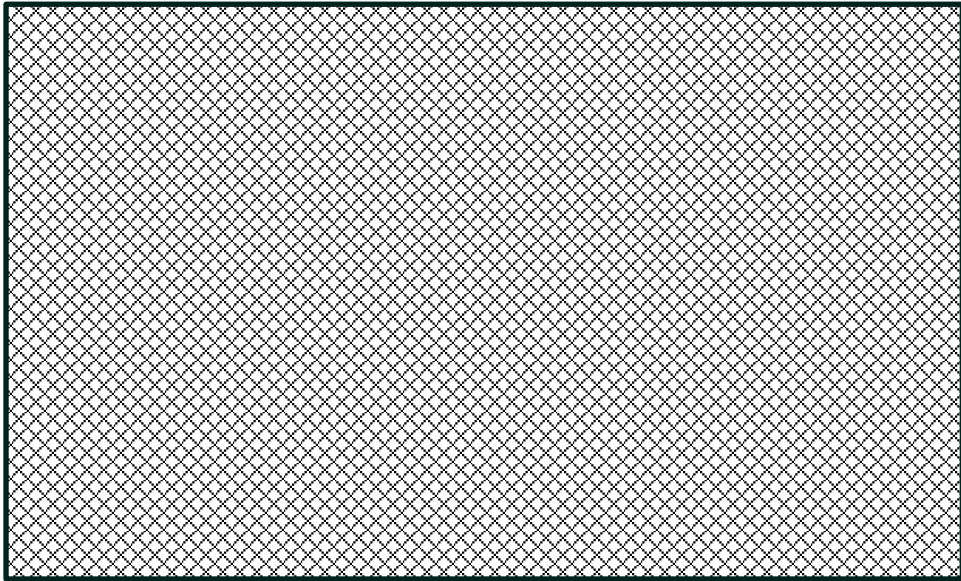


QALY). I henholdsvis 6 % af simuleringerne i scenarie 1 og 18 % i scenarie 2 observeres en negativ QALY-gevinst.

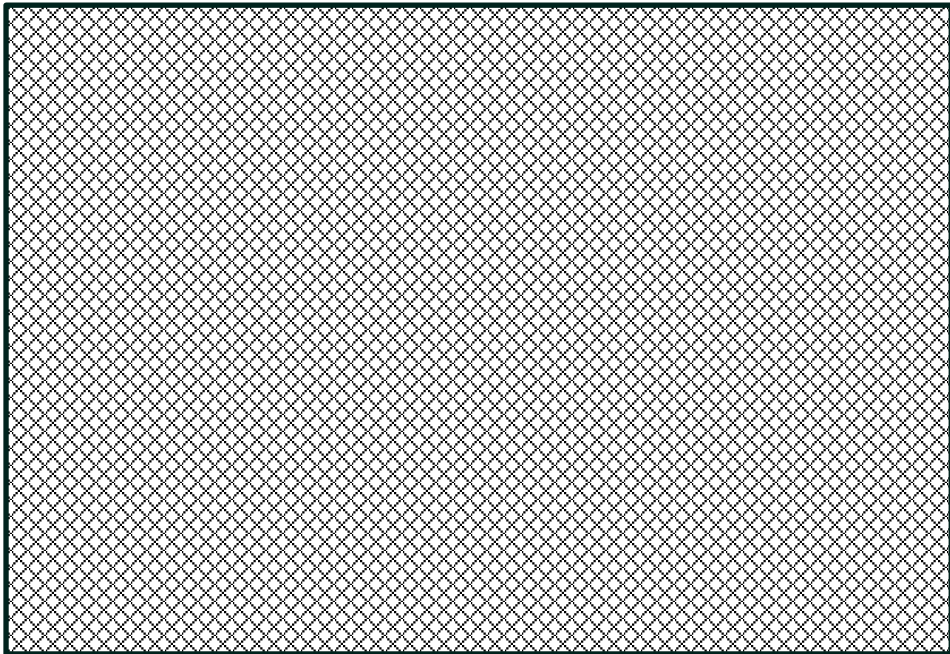
I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at PSA'en udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimerne. Analysen adresserer ikke den centrale strukturelle usikkerhed relateret til anvendelse af en konstant HR til trods for, at der ikke er proportionale hazarder. Da dette har en central betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, bør resultaterne af PSA'en ses i sammenhæng med denne usikkerhed.



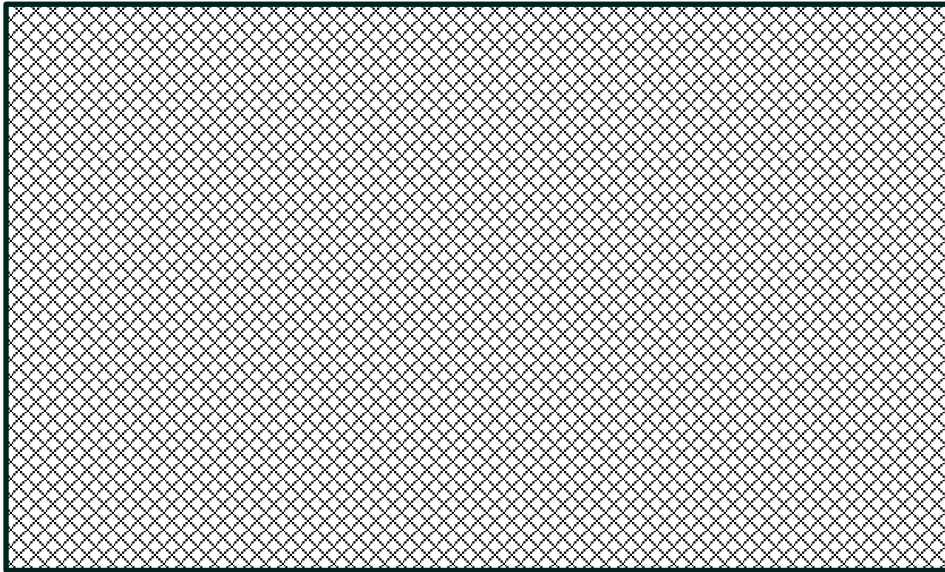
Figur 28. Medicinrådets probabilistiske følsomhedsanalyse for sammenligningen mellem cabozantinib og BSC i epNET-kohorten



Figur 29. Forhold mellem betalingsvillighed (inkrementelle omkostninger per QALY) og sandsynlighed for, at cabozantinib er omkostningseffektiv i epNET-kohorten



Figur 30. Medicinrådets probabilistiske følsomhedsanalyse for sammenligningen mellem cabozantinib og BSC i scenarie 1 og scenarie 2 i pNET-kohorten



Figur 31. Forhold mellem betalingsvillighed (inkrementelle omkostninger per QALY) og sandsynlighed for, at cabozantinib er omkostningseffektiv i scenarie 1 og scenarie 2 i pNET-kohorten

9. Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse

Tabel 39 og Tabel 41 opsummerer de væsentligste usikkerheder ved de estimerede ICERs. Uddybende beskrivelser findes i de respektive afsnit angivet i tabellen, mens eventuelle følsomhedsanalyser fremgår af afsnit 8.3.

Tabel 39. Opsummering af de væsentligste usikkerheder ved den estimerede ICER i epNET-kohorten

Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
Strukturelt		
Relativ effekt på OS Afsnit 3.4.4	Ansøger fremskriver OS-data for cabozantinib med en parametriske ekstrapolationsmodel og modellerer herfra komparatorarmen via en overkrydsningsjusteret hazard-ratio for OS (IPCW-HR). Da der ikke er proportionale hazarder, forventes HR ikke at være konstant over tid. På trods af denne usikkerhed anvender Medicinrådet ansøgers tilgang, da ansøger ikke har indsendt	Anvendelsen af en konstant HR til estimering af leveårsgevinsterne er forbundet med væsentlig strukturel usikkerhed, der ikke kan retningsbestemmes. Nedenstående fortolkning af parameterusikkerhed omkring den anvendte HR, skal derfor ses i tillæg til dette.



Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
	overkrydsningsjusterede KM-data for BSC, og derfor kan Medicinrådet ikke fremskrive armene separat.	
Parameter		
IPCW-HR for OS Afsnit 3.4.4	Den anvendte IPCW-HR har brede konfidensintervaller, som overlapper 1.	Resultatet er meget følsomt overfor ændringer i den anvendte HR, hvor anvendelse af nedre grænse for konfidensintervallet for HR (HR= [redacted]) giver en ICER på ca. [redacted] DKK, mens øvre grænse (HR= [redacted]) medfører en negativ ICER (dyrere og dårligere).

Tabel 40. Opsummering af de væsentligste usikkerheder ved de estimerede ICERs i pNET-kohorten

Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
Strukturelt		
Relativ effekt på OS Afsnit 3.4.4	<p>I pNET-kohorten er der endnu ikke dokumenteret en overlevelsesgevinst af cabozantinib relativt til BSC - der er ingen adskillelse af KM-kurverne uden overkrydsningsjustering, og det er uvist om kurverne adskiller sig efter overkrydsningsjustering.</p> <p>Ansøger fremskriver OS-data for cabozantinib med en parametrisk ekstrapolationsmodel og modellerer herfra komparatorarmen via en insignifikant overkrydsningsjusteret hazard-ratio for OS (IPCW-HR).</p> <p>Da der ikke er proportionale hazards, forventes HR ikke at være konstant over tid. På trods af denne usikkerhed anvender Medicinrådet ansøgers tilgang, da ansøger ikke har indsendt overkrydsningsjusterede KM-data for BSC og derfor kan</p>	<p>Resultaterne af analysen præsenteres som to scenarier, der reflekterer forskelle i den relative effekt på overlevelse:</p> <ul style="list-style-type: none">• Scenarie 1: IPCW-HR på [redacted] anvendes• Scenarie 2: HR sættes til 1 <p>Dette resulterer i en ICER på ca. [redacted] DKK i scenarie 1 og ca. [redacted] DKK i scenarie 2.</p>



Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
	Medicinerådet ikke fremskrive armene separat.	
Nytteværdier Afsnit 5.2.4	Der er usikkerhed forbundet med niveauet for nytteværdierne og faldet mellem PF- og PD-stadiet, da ansøger har dobbeltmappet ved konvertering fra EORTC QLQ-C30 til EQ-5D-3L (UK-vægte) og efterfølgende til EQ-5D-5L (DK-vægte) samt anvendt en ekstern kilde til faldet fra PF- til PD-stadiet.	Resultaterne er robuste i scenarie 1 i pNET-kohorten, da QALY-gevinsten primært er drevet af en leveårsgvinst. I scenarie 2 er QALY-gevinsten drevet af forskelle i nytteværdier i PF- og PD-stadiet, hvorfor resultaterne er følsomme over for ændringer i disse. Dette afspejles i, at ICER varierer fra ca. ■■■ til ■■■ DKK per QALY, når nytteværdierne i PF- og PD-stadiet hhv. sænkes og øges med 5 %.
Parameter		
IPCW-HR for OS Afsnit 3.4.4	Den anvendte IPCW-HR har brede konfidensintervaller, som overlapper 1.	Ved anvendelse af nedre grænse for konfidensintervallet for HR (HR=■■■) er ICER'en ca. ■■■ DKK, mens øvre grænse (HR=■■■) medfører en negativ ICER (dyrere og dårligere).

10. Budgetkonsekvenser

10.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. ■■■ patienter om året, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med cabozantinib. Konkret antages ■ pNET og ■ epNET patienter om året, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med cabozantinib.

Ansøger antager, at patientoptag af cabozantinib sammenlignet med BSC gradvist vil stige fra ■■ % i år 1 til ■■ % i år 5 for begge kohorter.

Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet estimerer jf. afsnit 1.2, at ■■■ patienter per år forventes at være kandidater til behandling med cabozantinib. Heraf vurderes ca. 18 % at have pNET, svarende til ca. ■■■ patienter med pNET og ca. ■■■ patienter med epNET årligt.



Patientantallet er forbundet med usikkerhed, bl.a. afhængigt af cabozantinibs placering i behandlingsalgoritmen i dansk klinisk praksis. Derfor gennemfører Medicinrådet en følsomhedsanalyse med ■ patienter årligt (ca. ■ pNET og ■ epNET) for at belyse usikkerheden i budgetkonsekvenserne (afsnit 10.2.1).

Medicinrådet vurderer, at patientoptaget af cabozantinib vil ske gradvist og antages at være 10 % i år 1, 40 % i år 2 og 100 % i år 3-5.

Tabel 41. Medicinrådets estimat af antal nye patienter per år i epNET-kohorten

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Cabozantinib	■	■	■	■	■
BSC	■	■	■	■	■
Anbefales ikke					
Cabozantinib	■	■	■	■	■
BSC	■	■	■	■	■

Tabel 42. Medicinrådets estimat af antal nye patienter per år i pNET-kohorten

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Cabozantinib	■	■	■	■	■
BSC	■	■	■	■	■
Anbefales ikke					
Cabozantinib	■	■	■	■	■
BSC	■	■	■	■	■

10.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af cabozantinib vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■ DKK i år 5 for epNET-kohorten. Resultatet er præsenteret i Tabel 43. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 10,4 mio. DKK i år 5.



Medicinerådet estimerer, at anvendelse af cabozantinib vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [redacted] DKK i scenarie 1 og [redacted] DKK i scenarie 2 i år 5 for pNET-kohorten. Resultatet er præsenteret i Tabel 49 og Tabel 50. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 2,7 mio. DKK i scenarie 1 og 2,6 mio. DKK i scenarie 2 i år 5.

Tabel 43. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser i epNET-kohorten, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Anbefales ikke	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale budgetkonsekvenser	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabel 44. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser i pNET-kohorten, mio. DKK, ikke-diskonterede tal. Scenarie 1

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Anbefales ikke	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale budgetkonsekvenser	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabel 45. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser i pNET-kohorten, mio. DKK, ikke-diskonterede tal. Scenarie 2

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Anbefales ikke	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale budgetkonsekvenser	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

10.2.1 Resultat af følsomhedsanalyser for budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af cabozantinib vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [redacted] DKK i år 5 for epNET-kohorten. Resultatet er præsenteret i Tabel 46. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 3,3 mio. DKK i år 5.



Medicinerådet estimerer, at anvendelse af cabozantinib vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [redacted] DKK i scenarie 1 og [redacted] DKK i scenarie 2 i år 5 for pNET-kohorten. Resultatet er præsenteret i Tabel 47 og Tabel 48. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 1,1 mio. DKK i scenarie 1 og 1 mio. DKK i scenarie 2 i år 5.

Tabel 46. Medicinerådets følsomhedsanalyse af totale budgetkonsekvenser i epNET-kohorten, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Anbefales ikke	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale budgetkonsekvenser	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabel 47. Medicinerådets følsomhedsanalyse af totale budgetkonsekvenser i pNET-kohorten, mio. DKK, ikke-diskonterede tal. Scenarie 1

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Anbefales ikke	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale budgetkonsekvenser	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabel 48. Medicinerådets følsomhedsanalyse af totale budgetkonsekvenser i pNET-kohorten, mio. DKK, ikke-diskonterede tal. Scenarie 2

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Anbefales ikke	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale budgetkonsekvenser	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



11. Referencer

1. Zandee WT, Kamp K, Adrichem RC van, Feelders RA, Herder WW de. Effect of hormone secretory syndromes on neuroendocrine tumor prognosis. *Endocrine-Related Cancer*. 2017;24(7):R261–74.
2. Beaumont JL, Cella D, Phan AT, Choi S, Liu Z, Yao JC. Comparison of health-related quality of life in patients with neuroendocrine tumors with quality of life in the general US population. *Pancreas*. 2012;41(3):461–6.
3. Chan JA, Geyer S, Zemla T, Knopp MV, Behr S, Pulsipher S, et al. Phase 3 Trial of Cabozantinib to Treat Advanced Neuroendocrine Tumors. *New England Journal of Medicine*. 2025;392(7):653–65.
4. Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D, Carter CA. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. *Neoplasia*. 2017;19(12):991–1002.
5. Pavel M, Öberg K, Falconi M, Krenning EP, Sundin A, Perren A, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2020;31(7):844–60.
6. Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB. Application for the assessment of Cabometyx® (cabozantinib) for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic, well differentiated extra-pancreatic (epNET) and pancreatic (pNET) neuroendocrine tumours who have progressed following at least one prior systemic therapy other than somatostatin analogues.
7. Definition of Ki-67 score - NCI Dictionary of Cancer Terms - NCI [internet]. 2011 [citeret 9. marts 2026]. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/ki-67-score>
8. Definition of mitotic rate - NCI Dictionary of Cancer Terms - NCI [internet]. 2011 [citeret 9. marts 2026]. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/mitotic-rate>
9. Leoncini E, Carioli G, La Vecchia C, Boccia S, Rindi G. Risk factors for neuroendocrine neoplasms: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Oncology*. 2016;27(1):68–81.
10. Neuroendokrin tumor (NET) - Aarhus Universitetshospital [internet]. Aarhus Universitetshospital - Til patienter og pårørende. [citeret 12. marts 2026]. Tilgængelig fra: <https://www.auh.dk/patientvejledning/lever-mave-og-tarmsygdomme/kraeft-lever-mave-tarmsygdomme/neuroendokrin-tumor/>
11. Neuroendocrine cancer [internet]. [citeret 12. marts 2026]. Tilgængelig fra: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/neuroendocrine-tumours-nets>
12. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol*. 2017;3(10):1335–42.



13. White BE, Rous B, Chandrakumaran K, Wong K, Bouvier C, Van Hemelrijck M, et al. Incidence and survival of neuroendocrine neoplasia in England 1995–2018: A retrospective, population-based study. *The Lancet Regional Health - Europe*. 2022;23:100510.
14. Santoni M, Iacovelli R, Colonna V, Klinz S, Mauri G, Nuti M. Antitumor effects of the multi-target tyrosine kinase inhibitor cabozantinib: a comprehensive review of the preclinical evidence. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2021;21(9):1029–54.
15. Cabometyx, INN-Cabozantinib [internet]. [citeret 16. marts 2026]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/da/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_da.pdf
16. Cabozantinib (Cabometyx) - leverkræft [internet]. [citeret 9. marts 2026]. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/c/cabozantinib-cabometyx-leverkraeft>
17. Christiansen NF. Medicinrådets lægemiddelrekommandation vedr. lægemidler til metastatisk nyrekræft-vers. 3.1.
18. Janson ET, Knigge U, Dam G, Federspiel B, Grønbaek H, Stålberg P, et al. Nordic guidelines 2021 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Acta Oncologica*. 2021;60(7):931–41.
19. Dam G, Grønbaek H, Sundlöv A, Botling J, Sundin A, Petersen RH, et al. Nordic 2023 guidelines for the diagnosis and treatment of lung neuroendocrine neoplasms. *Acta Oncologica*. 2023;62(5):431–7.
20. Wu P, He D, Chang H, Zhang X. Epidemiologic trends of and factors associated with overall survival in patients with neuroendocrine tumors over the last two decades in the USA. *Endocr Connect*. 2023;12(12):e230331.
21. Yu Q, Cao F, Hosein P, Huang B, Pinheiro PS, Wang Y, et al. Dethroning of Neuroendocrine Tumor as an Orphan Disease: US Incidence, Prevalence, and Survival in the 21st Century. *Cancers (Basel)*. 2025;17(20):3323.
22. Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB. CABINET Clinical Study Report (CSR): Randomized, Double-Blinded Phase III Study of Cabozantinib versus Placebo in Patients with Advanced Neuroendocrine Tumors after Progression on Prior Therapy (CABINET). 2024.
23. Longworth L, Yang Y, Young T, Mulhern B, Alava MH, Mukuria C, et al. Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. *NIHR Journals Library*; 2014.
24. Database of mapping studies [internet]. [citeret 5. maj 2026]. Tilgængelig fra: <https://www.ndph.ox.ac.uk/research/research-groups/eph/resources/database-of-mapping-studies>
25. Torkilseng EB, Clarke N, Sopina L, Oddershede L, Wolf RT, Lawrance R, et al. Predicting Danish EQ-5D-5L Utilities Based on United Kingdom EQ-5D-3L Utilities for Use in Health Economic Models. *Pharmacoecon Open*. 2025;9(3):433–43.



26. Swinburn P, Wang J, Chandiwana D, Mansoor W, Lloyd A. Elicitation of health state utilities in neuroendocrine tumours. *J Med Econ.* 2012;15(4):681–7.



12. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende tværgående kræftlægemidler

Forperson	Indstillet af
Lars Henrik Jensen <i>Cheflæge</i>	Region Syddanmark og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
Medlemmer	Udpeget af
Morten Ladekarl (næstforperson) <i>Professor, overlæge</i>	Region Nordjylland
Pernille Elming <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Pernille Wendtland Edslev <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland
Lise Eckhoff <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Sine Lykkedegn <i>Ledende overlæge</i>	Region Syddanmark
Kristin Skougaard <i>Ledende overlæge</i>	Region Sjælland
Lise Høj Omland <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Rikke Eefsen <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Sigrød Otnes <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Troels K. Bergmann <i>Klinisk Professor</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Lisbeth Lund Jensen <i>Ledende overlæge</i>	Dansk Patologiselskab
Anders Krarup-Hansen <i>Overlæge, klinisk lektor</i>	Inviteret af forpersonen
Merete Krogh <i>Overlæge</i>	Inviteret af forpersonen
Mikkel Andreassen <i>Overlæge</i>	Inviteret af forpersonen
Nete Franklin Sørensen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske patienter



13. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	24. juni 2026	Godkendt af Medicinrådet.



14. Bilag

14.1 Godkendte indikationer af cabozantinib hos EMA

Tabel 49. Oversigt over godkendte indikationer af cabozantinib hos EMA [15]

Indikation	Medicinrådets vurdering
Cabozantinib er indiceret som monoterapi til fremskredent nyrecellekarcinom: <ul style="list-style-type: none">• som 1. linjebehandling hos voksne patienter i intermediær eller dårlig prognosegruppe i henhold til IMDC's kriterier.• i kombination med nivolumab er indiceret som 1. linjebehandling af fremskredent nyrecellekarcinom hos voksne	Ikke anbefalet
Cabozantinib er indiceret som monoterapi til fremskredent nyrecellekarcinom hos voksne efter tidligere behandling med målrettet vaskulær endotelial vækstfaktor (VEGF)	Ikke vurderet i Medicinrådet
Cabozantinib er indiceret som monoterapi til behandling hepatocellulært karcinom hos voksne, der tidligere er blevet behandlet med sorafenib.	Ikke anbefalet
Cabozantinib er indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med lokalt fremskredent eller metastatisk differentieret thyroideakarcinom, der er refraktære over for eller uegnede til behandling med radioaktivt jod (RAI), hos hvem sygdommen er progredieret under eller efter tidligere systemisk behandling.	Ikke vurderet i Medicinrådet
Cabozantinib er indiceret til behandling af voksne patienter med lokalt inoperable eller metastatiske, veldifferentierede ekstra-pankreatiske (epNET) og pankreatiske (pNET) neuroendokrine tumorer, hos hvem sygdommen er progredieret til mindst én tidligere systemisk behandling, som ikke er en somatostatinanalog.	Igangværende vurdering



14.2 Efterfølgende behandling

Tabel 50. Efterfølgende behandling til patienter i epNET-kohorten [3]

	Cabozantinib (N = 111)	Placebo (N = 60)
Overkrydsning til cabozantinib, n (%)	NA	20 (33)
Cytotoksisk kemoterapi, n (%)	15 (14)	6 (10)
Peptid-receptor-radionuklidterapi, n (%)	13 (12)	3 (5)
Anti-VEGFR-tyrosinkinasehæmmer, n (%)	5 (5)	4 (7)
Everolimus, n (%)	1 (1)	2 (3)
Strålebehandling, n (%)	4 (4)	0
Leverrettet behandling, n (%)	3 (3)	4 (7)
Anden behandling, n (%)	9 (8)	1 (2)
Ingen yderligere behandling, n (%)	61 (55)	20 (33)

Tabel 51. Efterfølgende behandling til patienter i pNET-kohorten [3]

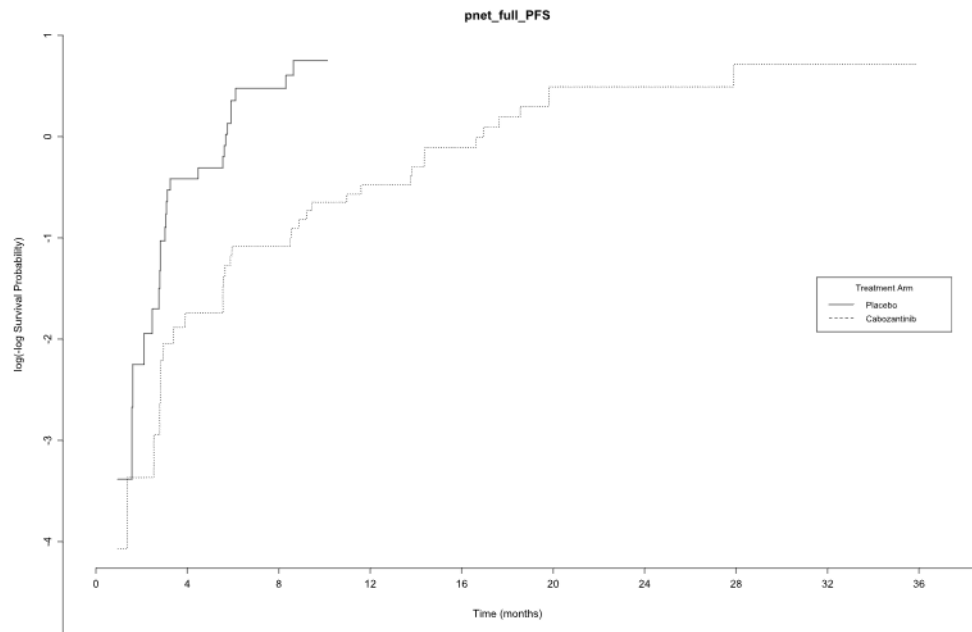
	Cabozantinib (N = 49)	Placebo (N = 29)
Overkrydsning til cabozantinib, n (%)	NA	12 (41)
Cytotoksisk kemoterapi, n (%)	10 (20)	0
Peptid-receptor-radionuklidterapi, n (%)	6 (12)	2 (7)
Anti-VEGFR-tyrosinkinasehæmmer, n (%)	4 (8)	3 (10)
Leverrettet behandling, n (%)	2 (4)	0
Strålebehandling, n (%)	1 (2)	0
Anden behandling, n (%)	2 (4)	1 (3)
Ingen yderligere behandling, n (%)	24 (49)	11 (38)

Forkortelser: VEGFR = vaskulær endotelial vækstfaktorreceptor

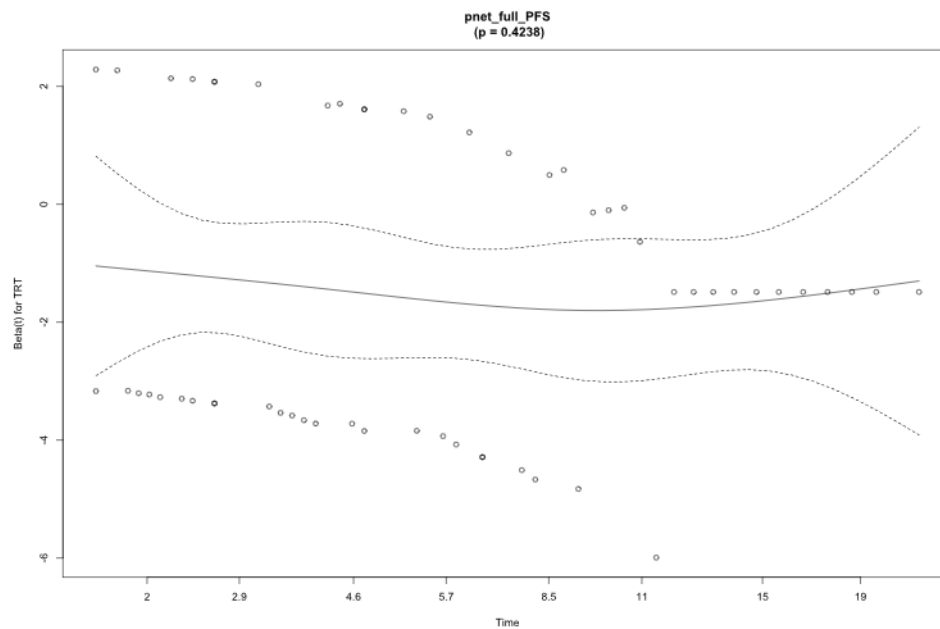


14.3 Proportionale hazarder

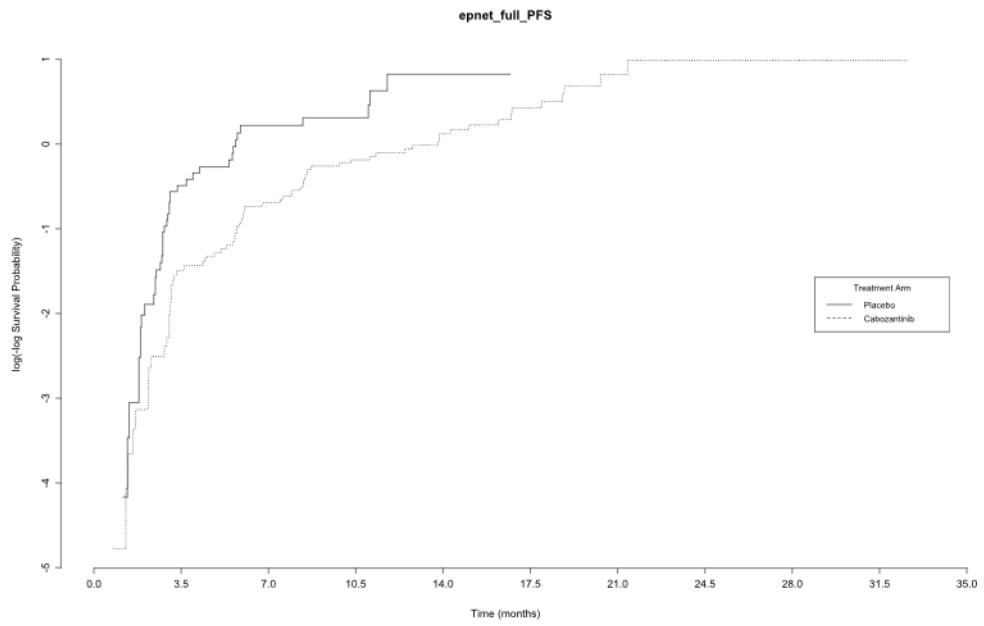
14.3.1 Test for proportionale hazarder for PFS



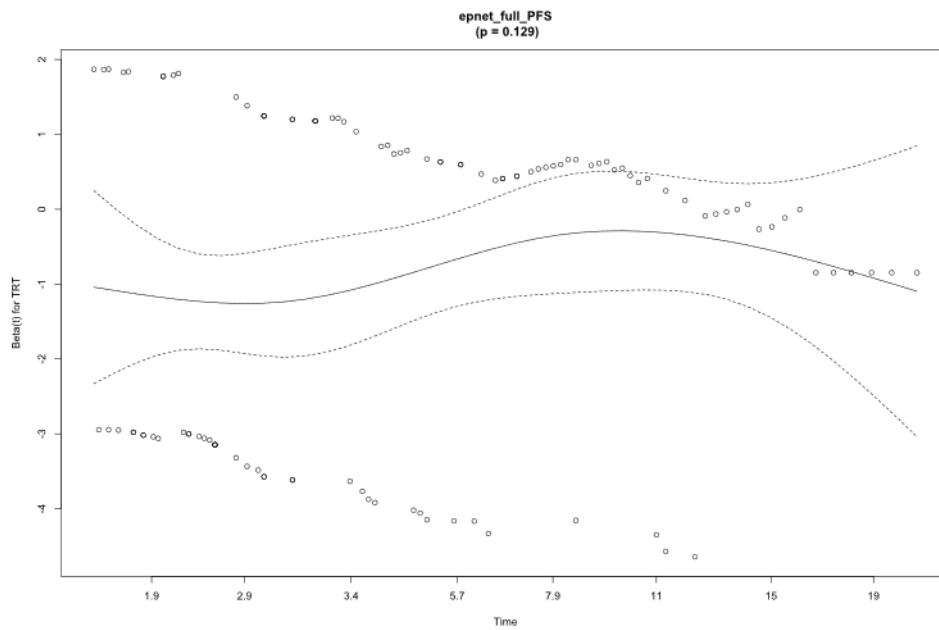
Figur 32. Log-kumulative hazard plot for PFS i pNET-kohorten



Figur 33. Schoenfeld residual plot for PFS i pNET-kohorten



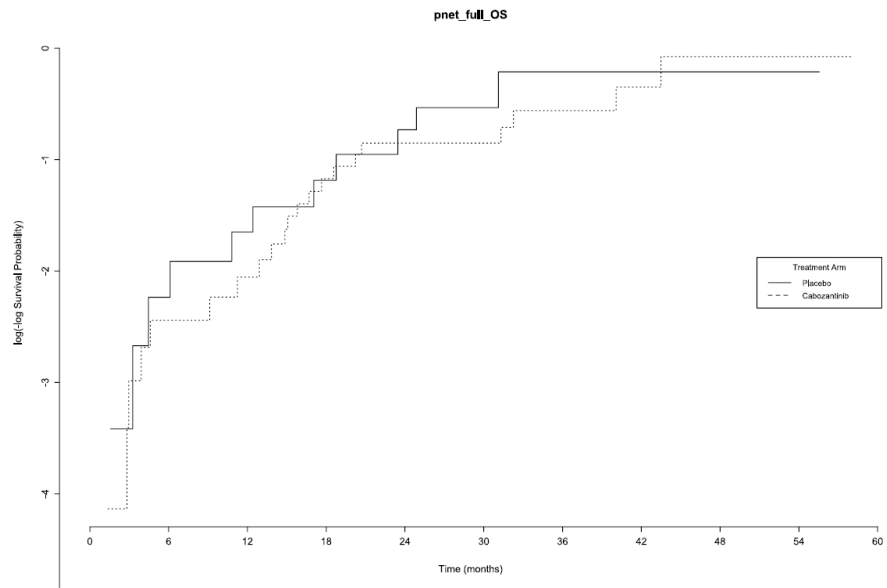
Figur 34. Log-kumulative hazard plot for PFS i epNET-kohorten



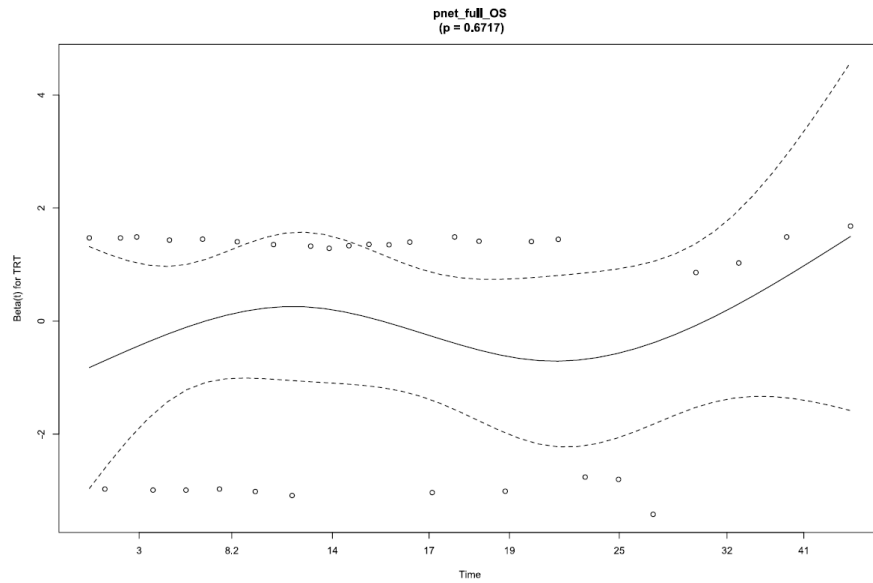
Figur 35. Schoenfeld residual plot for PFS i epNET-kohorten



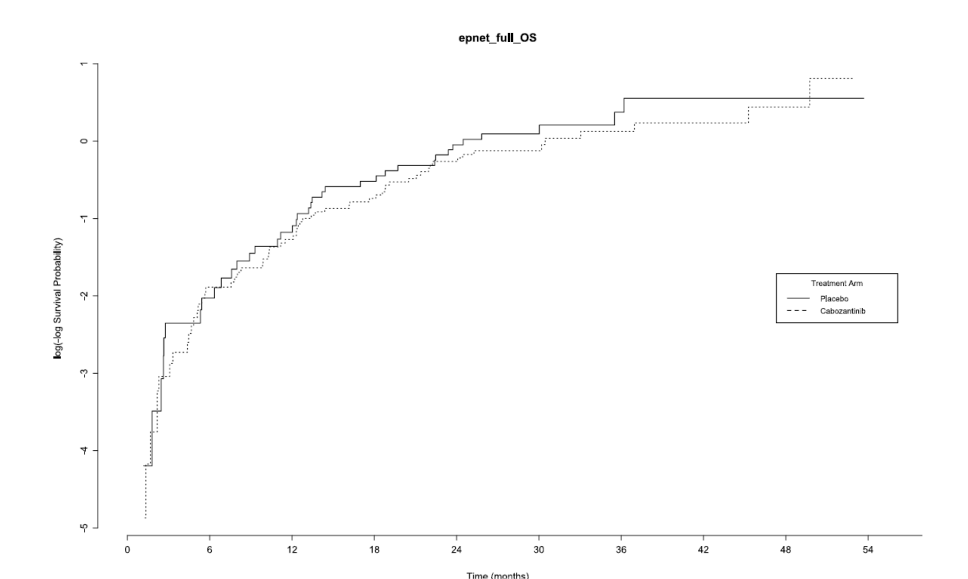
14.3.2 Test for proportionale hazarder for OS



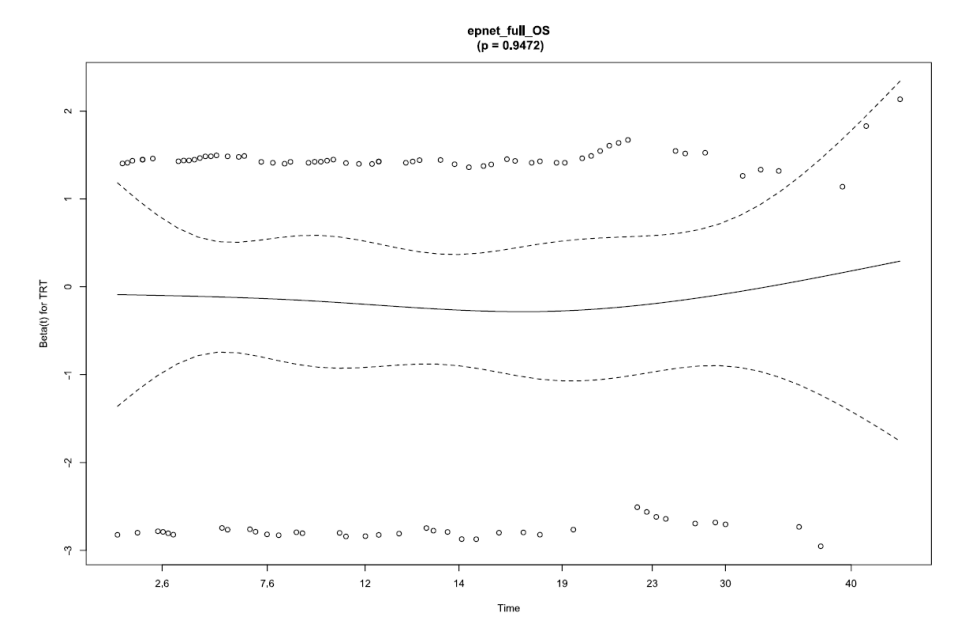
Figur 36. Log-kumulative hazard plot for OS i pNET-kohorten



Figur 37. Schoenfeld residual plot for OS i pNET-kohorten



Figur 38. Log-kumulative hazard plot for OS i epNET-kohorten



Figur 39. Schoenfeld residual plot for OS i epNET-kohorten



14.4 Supplerende analyser opdelt på lunge-NET

Tabel 52. Effektestimater OS for Lunge NET, ITT

	Median (95% CI)	Hændelser	6-mdr. rate	12-mdr. rate	18-mdr. rate	HR (95% CI)
Cabozantinib	24,1 mdr. (13,40; NE)	16	87,05 %	76,45 %	63,42 %	0,28 (0,12; 0,62)
Placebo	10,9 mdr. (6,34; NE)	13	73,33%	38,10 %	10,16 %	

Forkortelser: CI = konfidens interval; HR = hazard ratio; NE = ikke estimeret.

Tabel 53. Effektestimater PFS for lunge-NET, ITT

	Median (95% CI)	Hændelser	6-mdr. rate	12-mdr. rate	18-mdr. rate	HR (95% CI)
Cabozantinib	8,28 (6,05; NE)	15	72,51 %	15,19 %	15,19 %	0,18 (0,06; 0,51)
Placebo	2,73 (1,91; NE)	9	NE, ingen patienter i risiko	NE, ingen patienter i risiko	NE, ingen patienter i risiko	

Forkortelser: CI = konfidens interval; HR = hazard ratio; NE = ikke estimeret,

14.5 Supplerende analyser opdelt på GI-NET

Tabel 54. Effektestimater OS for GI-NET, ITT

	Median (95% CI)	Hændelser	6-mdr. rate	12-mdr. rate	18-mdr. rate	HR (95% CI)
Cabozantinib	22,1 mdr. (18,8; NE)	19	88,16 %	74,39 %	65,56 %	1,10 (0,57; 2,13)
Placebo	24,5 (18,8; NE)	17	94,01 %	90,65 %	71,57 %	

Forkortelser: CI = konfidens interval; HR = hazard ratio

Tabel 55. Effektestimater PFS for GI-NET

	Median (95% CI)	Hændelser	6-mdr. rate	12-mdr. rate	18-mdr. rate	HR (95% CI)
Cabozantinib	8,38 (5,72; 15)	29	71,78 %	36,99 %	25,36 %	0,65 (0,35; 1,20)



	Median (95% CI)	Hændelser	6-mdr. rate	12-mdr. rate	18-mdr. rate	HR (95% CI)
Placebo	5,75 (5,42; NE)	18	61,03 %	11,44 %	NE, ingen patienter i risiko	

Forkortelser: CI = konfidens interval; HR = hazard ratio; NE = ikke estimeret,

14.6 Alvorlige uønskede hændelser

Tabel 56. Alvorlige uønskede hændelser rapporteret hos > 2 patienter i mindst én behandlingsarm (sikkerhedspopulation) – epNET (DCO 24. august 2023) [6]

Foretrukken betegnelse (MedDRA)	Cabozantinib (N=132), n (%)	Placebo (N=67), n (%)
Patienter med mindst én alvorlig uønsket hændelse (SAE)	58 (44)	27 (40)
Hypertension	8 (6,1)	1 (1,5)
Mavesmerter	7 (5,3)	4 (6,0)
Diarré	4 (3,0)	3 (4,5)
Opkast	4 (3,0)	2 (3,0)
Anæmi	3 (2,3)	0
Rygsmerte	3 (2,3)	1 (1,5)
Forhøjet bilirubin i blodet	3 (2,3)	2 (3,0)
Træthed	3 (2,3)	3 (4,5)
Muskelsvaghed	3 (2,3)	0
Kvalme	3 (2,3)	2 (3,0)
Lungemboli	3 (2,3)	1 (1,5)
Sepsis (blodforgiftning)	3 (2,3)	0
Besvimmelse	3 (2,3)	3 (4,5)
Åndenød	2 (1,5)	3 (4,5)

Note: MedDRA version 26,1 blev anvendt til kodning

Forkortelser: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; epNET = ekstra-pankreatisk neuroendokrin tumor; SAE = alvorlige uønskede hændelser,



Tabel 57. Alvorlige uønskede hændelser rapporteret hos > 2 patienter i mindst én behandlingsarm (sikkerhedspopulation) – pNET (DCO 24. august 2023) [6]

	Cabozantinib (N = 63)	Placebo (N = 31)
Patienter med mindst én alvorlig uønsket hændelse (SAE), n (%)	29 (46)	7 (23)
Opkast, n (%)	4 (6,3)	0
Emboli, n (%)	3 (4,8)	0
Hypoksi, n (%)	3 (4,8)	0
Kvalme, n (%)	3 (4,8)	0
Sepsis (blodforgiftning), n (%)	3 (4,8)	0
Tyndtarmsobstruktion, n (%)	1 (1,6)	3 (9,7)

Note: MedDRA version 26,1 blev anvendt til kodning

Forkortelser: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; epNET = ekstra-pankreatisk neuroendokrin tumor; SAE = alvorlige uønskede hændelser



14.7 Helbredsrelateret livskvalitet

14.7.1 Besvarelser i HRQoL-målinger

Tabel 58. Overblik over besvarelser for cabozantinib-armen

Tidspunkt	Antal patienter "at risk"* på tidspunkt t (forventet antal besvarelser), n	Antal besvarelser på tidspunkt t, n	Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t**, %	Andel besvarelser ud af antal patienter ved randomisering***, %
pNET (n = 64)				
Baseline	55	47	85,5	73,4
Uge 12	52	38	73,1	59,4
Uge 24	47	31	66,0	48,4
Uge 36	34	26	76,5	40,6
Uge 48	29	20	69,0	31,3
Uge 60	25	15	60,0	23,4
epNET (n = 134)				
Baseline	113	109	96,5	81,3
Uge 12	109	79	72,5	59,0
Uge 24	84	51	60,7	38,1
Uge 36	65	32	49,2	23,9
Uge 48	48	24	50,0	17,9
Uge 60	42	18	42,9	13,4

*Antal patienter "at risk": Patienter, der ikke er døde eller censoreret før tidspunkt t og dermed forventes at udfylde spørgeskemaet, Patienter, der er ophørt behandling skal tælles med,

**Andel besvarelser ud af patienter "at risk" på tidspunkt t = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter "at risk" på tidspunkt t,

***Andel besvarelser siden randomisering = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter ved randomisering,



Tabel 59. Overblik over besvarelser for placebo-armen

Tidspunkt	Antal patienter "at risk"* på tidspunkt t (forventet antal besvarelser), n	Antal besvarelser på tidspunkt t, n	Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t**, %	Andel besvarelser ud af antal patienter ved randomisering***, %
pNET (n = 31)				
Baseline	28	26	92,9	83,9
Uge 12	27	16	59,3	51,6
Uge 24	15	6	40,0	19,4
Uge 36	7	3	42,9	9,7
Uge 48	4	1	25,0	3,2
Uge 60	1	0	0	0
epNET (n = 69)				
Baseline	58	57	98,3	82,6
Uge 12	54	35	64,8	50,7
Uge 24	30	10	33,3	14,5
Uge 36	17	9	52,9	13,0
Uge 48	16	5	31,3	7,2
Uge 60	11	4	36,4	5,8

*Antal patienter "at risk": Patienter, der ikke er døde eller censoreret før tidspunkt t og dermed forventes at udfylde spørgeskemaet, Patienter, der er ophørt behandling skal tælles med,

**Andel besvarelser ud af patienter "at risk" på tidspunkt t = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter "at risk" på tidspunkt t,

***Andel besvarelser siden randomisering = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter ved randomisering,



14.7.2 Resultater for EORTC QLQ-GINET21

Tabel 60. Resultater for EORTC QLQ-GINET21*

Tidspunkt	Cabozantinib	Placebo	Cabozantinib vs, Placebo	Cabozantinib	Placebo	Cabozantinib vs, Placebo
	Gns, (SE)	Gns, (SE)	Forskel (95 % CI)*	Gns, (SE)	Gns, (SE)	Forskel (95 % CI)*
	pNET: endokrine symptomer			epNET: endokrine symptomer		
Baseline	7,3 (1,6)	6,7 (2,5)	0,7 (-5,1; 6,4)	15,2 (1,8)	14,0 (2,4)	1,1 (-4,7; 7,0)
Uge 12	9,9 (2,7)	9,7 (3,8)	0,2 (-8,9; 9,4)	15,0 (2,0)	12,1 (3,1)	2,9 (-4,3; 10,2)
Uge 24	7,9 (2,5)	7,4 (7,4)	0,5 (-14,8; 15,8)	13,7 (2,6)	13,3 (4,3)	0,3 (-9,6; 10,3)
Uge 36	7,7 (2,2)	11,1 (6,4)	-3,4 (-16,7; 9,9)	12,5 (2,7)	8,6 (3,6)	3,9 (-5,0; 12,7)
Uge 48	8,3 (2,8)	0,0 (NA)	NA	13,4 (3,0)	13,3 (6,5)	0,1 (-13,9; 14,1)
Uge 60	6,7 (3,4)	NA	NA	11,7 (3,4)	13,9 (5,3)	-2,2 (-14,6; 10,2)
	pNET: gastrointestinale symptomer			epNET: gastrointestinale symptomer		
Baseline	14,3 (2,1)	11,2 (2,2)	3,1 (-2,7; 9,0)	17,5 (1,6)	20,1 (2,6)	-2,6 (-8,5; 3,3)
Uge 12	17,0 (2,1)	10,8 (2,4)	6,2 (-0,1; 12,5)	23,1 (1,9)	20,6 (3,5)	2,5 (-5,2; 10,3)
Uge 24	14,3 (2,0)	12,2 (2,0)	2,1 (-3,6; 7,7)	23,8 (2,6)	22,7 (7,5)	1,2 (-14,3; 16,6)



Tidspunkt	Cabozantinib	Placebo	Cabozantinib vs, Placebo	Cabozantinib	Placebo	Cabozantinib vs, Placebo
Uge 36	18,7 (2,5)	20,0 (16,8)	-1,3 (-34,5; 32,0)	23,8 (3,1)	24,4 (10,2)	-0,7 (-21,7; 20,3)
Uge 48	15,7 (3,1)	6,7 (0,0)	9,0 (NA)	21,9 (3,2)	17,7 (6,8)	4,2 (-10,6; 19,0)
Uge 60	15,6 (3,2)	NA	NA	21,5 (3,5)	26,7 (11,9)	-5,2 (-29,4; 19,0)
pNET: behandlingsrelaterede bivirkninger				epNET: behandlingsrelaterede bivirkninger		
Baseline	6,4 (1,9)	1,6 (1,6)	4,8 (-0,1; 9,7)	9,1 (1,9)	6,3 (1,9)	2,8 (-2,6; 8,2)
Uge 12	21,6 (2,9)	13,1 (4,6)	8,5 (-2,2; 19,2)	20,1 (1,9)	9,3 (2,1)	10,8 (5,2; 16,4)
Uge 24	14,9 (2,3)	2,8 (2,8)	12,1 (5,0; 19,2)	16,4 (2,1)	13,9 (4,3)	2,6 (-6,9; 12,0)
Uge 36	21,4 (3,8)	11,1 (11,1)	10,3 (-12,8; 33,3)	14,9 (2,8)	9,0 (3,6)	5,9 (-3,2; 14,9)
Uge 48	12,3 (2,4)	0,0 (NA)	12,3 (NA)	11,9 (1,8)	8,9 (4,2)	3,0 (-5,9; 11,9)
Uge 60	17,8 (3,8)	NA	NA	10,8 (2,8)	11,1 (4,5)	-0,3 (-10,7; 10,1)
pNET: Social funktion				epNET: Social funktion		
Baseline	23,9 (2,9)	26,9 (3,8)	-3,0 (-12,4; 6,4)	27,9 (2,0)	32,2 (3,0)	-4,3 (-11,4; 2,8)
Uge 12	21,6 (3,1)	20,1 (4,2)	1,5 (-8,8; 11,8)	32,5 (2,5)	24,4 (4,3)	8,1 (-1,6; 17,7)



Tidspunkt	Cabozantinib	Placebo	Cabozantinib vs, Placebo	Cabozantinib	Placebo	Cabozantinib vs, Placebo
Uge 24	20,4 (3,4)	20,4 (6,0)	0,1 (-13,5; 13,6)	29,9 (3,1)	25,6 (3,7)	4,4 (-5,1; 13,8)
Uge 36	17,5 (3,4)	14,8 (9,8)	2,7 (-17,6; 23,1)	27,6 (4,9)	21,0 (7,3)	6,6 (-10,6; 23,8)
Uge 48	14,4 (2,6)	11,1 (NA)	3,3 (NA)	24,5 (3,9)	28,9 (7,5)	-4,4 (-21,0; 12,3)
Uge 60	19,3 (4,0)	NA	NA	29,6 (5,7)	27,8 (10,6)	1,9 (-21,8; 25,5)
pNET: sygdomsrelaterede bekymringer			epNET: sygdomsrelaterede bekymringer			
Baseline	31,8 (2,9)	33,1 (5,8)	-1,3 (-14,1; 11,5)	38,2 (2,6)	45,6 (3,6)	-7,4 (-16,2; 1,4)
Uge 12	27,5 (3,9)	33,3 (6,3)	-5,8 (-20,4; 8,7)	40,8 (3,1)	33,8 (4,3)	7,0 (-3,4; 17,3)
Uge 24	26,3 (4,7)	35,2 (14,2)	-8,8 (-38,1; 20,4)	33,2 (3,7)	48,9 (9,7)	-15,7 (-36,0; 4,6)
Uge 36	30,3 (5,5)	11,1 (6,4)	19,2 (2,7; 35,7)	37,3 (5,2)	37,0 (6,4)	0,3 (-15,8; 16,4)
Uge 48	22,8 (4,5)	0,0 (NA)	22,8 (NA)	30,3 (4,8)	48,9 (9,7)	-18,6 (-39,7; 2,6)
Uge 60	29,6 (5,3)	NA	NA	35,8 (6,8)	55,6 (17,6)	-19,8 (-56,6; 17,1)
pNET: knogle-/muskelsmerter			epNET: knogle-/muskelsmerter			
Baseline	24,1 (4,0)	16,0 (4,8)	8,1 (-4,1; 20,3)	30,6 (3,0)	35,1 (4,7)	-4,5 (-15,4; 6,4)



Tidspunkt	Cabozantinib	Placebo	Cabozantinib vs, Placebo	Cabozantinib	Placebo	Cabozantinib vs, Placebo
Uge 12	21,9 (4,0)	25,0 (5,7)	-3,1 (-16,7; 10,6)	33,8 (3,6)	25,7 (5,1)	8,0 (-4,3; 20,4)
Uge 24	28,0 (5,1)	33,3 (12,2)	-5,4 (-31,3; 20,5)	33,3 (4,3)	40,0 (6,7)	-6,7 (-22,2; 8,9)
Uge 36	25,3 (5,5)	44,4 (11,1)	-19,1 (-43,4; 5,2)	33,3 (5,0)	29,6 (11,7)	3,7 (-21,2; 28,6)
Uge 48	26,7 (6,2)	0,0 (NA)	26,7 (NA)	22,2 (4,8)	20,0 (8,2)	2,2 (-16,3; 20,8)
Uge 60	22,2 (6,2)	NA	NA	20,4 (4,8)	25,0 (16,0)	-4,6 (-37,3; 28,0)
pNET: kommunikation				epNET: kommunikation		
Baseline	2,8 (2,2)	5,3 (4,2)	-2,5 (-11,8; 6,8)	4,6 (1,4)	2,3 (1,1)	2,2 (-1,3; 5,8)
Uge 12	6,1 (3,0)	2,1 (2,1)	4,1 (-3,2; 11,3)	4,2 (1,5)	1,9 (1,3)	2,3 (-1,7; 6,2)
Uge 24	3,2 (3,2)	0,0 (0,0)	3,2 (-3,1; 9,5)	3,2 (1,4)	16,7 (11,4)	-13,5 (-35,9; 9,0)
Uge 36	1,3 (1,3)	0,0 (0,0)	1,3 (-1,2; 3,8)	7,3 (2,9)	0,0 (0,0)	7,3 (1,6; 13,0)
Uge 48	3,3 (2,3)	0,0 (NA)	3,3 (NA)	4,2 (2,3)	6,7 (6,7)	-2,5 (-16,3; 11,3)
Uge 60	2,2 (2,2)	NA	NA	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
pNET: seksualitet				epNET: seksualitet		



Tidspunkt	Cabozantinib	Placebo	Cabozantinib vs, Placebo	Cabozantinib	Placebo	Cabozantinib vs, Placebo
Baseline	18,8 (5,6)	30,8 (10,3)	-12,0 (-35,0; 11,0)	26,3 (4,2)	29,1 (5,5)	-2,7 (-16,3; 10,8)
Uge 12	15,1 (4,0)	30,3 (12,3)	-15,2 (-40,6; 10,1)	29,0 (5,2)	25,3 (5,9)	3,6 (-11,7; 19,0)
Uge 24	11,9 (3,5)	6,7 (6,7)	5,2 (-9,5; 20,0)	23,1 (5,1)	33,3 (14,1)	-10,3 (-39,6; 19,1)
Uge 36	8,3 (4,1)	0,0 (0,0)	8,3 (0,3; 16,4)	29,0 (7,6)	27,8 (18,1)	1,2 (-37,3; 39,7)
Uge 48	14,3 (4,6)	33,3 (NA)	-19,0 (NA)	13,0 (6,1)	26,7 (12,5)	-13,7 (-40,9; 13,5)
Uge 60	7,7 (5,5)	NA	NA	12,1 (8,1)	25,0 (8,3)	-12,9 (-35,7; 9,9)

*Bekymring for vægttab blev ikke tilsendt



14.7.3 Resultater for PGIC

Tidspunkt	Cabozantinib	Placebo	Cabozantinib vs, Placebo
	Gennemsnit (SE)	Gennemsnit (SE)	Forskel (95 % CI)
pNET			
Baseline	3,9 (0,2)	4,0 (0,0)	-0,1 (-0,1; -0,1)
Uge 12	3,3 (0,2)	4,0 (0,2)	-0,7 (-1,3; 0,0)
Uge 24	3,3 (0,3)	3,3 (0,5)	-0,1 (-1,2; 1,0)
Uge 36	3,0 (0,3)	3,3 (0,9)	-0,4 (-2,2; 1,4)
Uge 48	2,8 (0,3)	5,0 (NA)	NA
Uge 60	3,6 (0,4)	NA	NA
epNET			
Baseline	4,0 (0,1)	3,9 (0,3)	0,1 (-0,5; 0,8)
Uge 12	3,7 (0,2)	4,0 (0,2)	-0,4 (-0,8; 0,1)
Uge 24	3,1 (0,2)	4,5 (0,3)	-1,3 (-2,1; -0,6)
Uge 36	3,2 (0,2)	3,0 (0,5)	0,2 (-0,9; 1,3)
Uge 48	2,8 (0,2)	3,6 (0,5)	-0,8 (-1,9; 0,3)
Uge 60	3,0 (0,4)	2,8 (0,5)	0,3 (-0,9; 1,4)



14.8 Håndtering af uønskede hændelser

Tabel 61. Ansøgers analyse i epNET-kohorten: Antagelser vedr. omkostninger til håndtering af uønskede hændelser

Uønsket hændelse	Forekomst		Diagnose-koder	DRG-gruppe	Enheds-omkostning, DIKK
	Cabozant inib	BSC			
Træthed	14,4 %	9,0 %	A DR539A, utilpashed eller udmattelse UNS. Planlagt	23MA03: Symptomer og fund, u. kompl. bidiag	5.271
Diarré	10,6 %	4,5 %	A DK529B1, kemoterapi-induceret diarré. Planlagt	01MA11: Malabsorption af betændelse i spiserør, mave og tarm, pat.mindst 18 år, u. kompl. bidiag.	4.977
Hypertension	25,8 %	6,0 %	A DI158, anden form for sekundær hypertension. Planlagt	05MA98: MDC051 1-dags-gruppe, pat. mindst 7 år	1.268
Nedsat lymfocytal	9,1 %	1,5 %	A DR799, Abnormt kemisk fund i blodprøve UNS. Planlagt	23MA03: Symptomer og fund, u. kompl. bidiag.	5.271
Forhøjet alkalisk fosfatase i blodet	4,5 %	6,0 %	A DR799, Abnormt kemisk fund i blodprøve UNS. Planlagt	23MA03: Symptomer og fund, u. kompl. bidiag.	5.271
Forhøjet bilirubin i blodet	2,3 %	6,0 %	DR799, Abnormt kemisk fund i blodprøve UNS. Planlagt	23MA03: Symptomer og fund, u. kompl. bidiag.	5.271
Åndenød	4,5 %	4,5 %	A DR060, dyspnø. Planlagt < 12 timer (kort)	04MA98: MDC04 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år	1.360



Uønsket hændelse	Forekomst		Diagnose-koder	DRG-gruppe	Enheds-omkostning, DIKK
	Cabozant inib	BSC			
Vægttab	4,5 %	0 %	A DR634, abnormt vægttab. Kort. Planlagt	10MA98: MDC10 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år	2.150
Mavesmerter	8,3 %	6,0 %	A DR100, akutte mavesmerter. Akut. Kort	06MA98: MDC061 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år	1.729
Besvimelse	3,8 %	7,5 %	A DR559, besvimelse eller kollaps. Planlagt	05MA98: MDC05 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år	1.268

Note: A: Aktionsdiagnose

Tabel 62. Ansøgers analyse i pNET-kohorten: Antagelser vedr. omkostninger til håndtering af uønskede hændelser

Uønsket hændelse	Forekomst		Diagnose-koder	DRG-gruppe	Enheds-omkostning
	Cabozant inib	BSC			
Træthed	14,3 %	6,5 %	A DR539A, utilpashed eller udmattelse UNS. Planlagt	23MA03: Symptomer og fund, u. kompl. bidiag	5.271
Diarré	6,3 %	0,0 %	A DK529B1, kemoterapi-induceret diarré. Planlagt	01MA11: Malabsorption af betændelse i spiserør, mave og tarm, pat.mindst 18 år, u. kompl. bidiag.	4.977
Hypertension	22,2 %	12,9 %	A DI158, anden form for sekundær hypertension. Planlagt	05MA98: MDC051 1-dags-gruppe, pat. mindst 7 år	1.268
Stomatitis (mundbetændelse)	6,3 %	0,0 %	A DK121B, stomatitis UNS. Planlagt	03MA09: MDC03 1-dags-gruppe, pat. mindst 7 år	1.286



Uønsket hændelse	Forekomst		Diagnosekoder	DRG-gruppe	Enhedsomkostning
	Cabozant inib	BSC			
Hånd-fod-syndrom (PPE-syndrom)	9,5 %	0,0 %	A DL271, lokaliseret deramatisis forårsaget af indtaget lægemiddel. Planlagt	09MA98: MDC09 1-dags-gruppe, pat. mindst 7 år	1.578
Kvalme	7,9 %	3,2 %	A DR119B, kvalme. Planlagt	06MA11: Malabsorption og betændelse i spiserør, i mave og tarm, pat. mindst 18 år, u. kompl. bidiag.	4.977
Opkastning	6,3 %	0,0 %	A DR119C, opkastning. Planlagt	06MA11: Malabsorption og betændelse i spiserør, i mave og tarm, pat. mindst 18 år, u. kompl. bidiag.	4.977
Nedsat lymfocytal	7,9 %	0,0 %	A DR799. Abnormt kemisk fund i blodprøve UNS. Planlagt	23MA03: Symptomer og fund, u. kompl. bidiag.	5.271
Smerte	4,8 %	0,0 %	A DR521, maligne smerter. Planlagt	23MA03: Symptomer og fund, u. kompl. bidiag.	5.271
Forhøjet bilirubin i blodet	4,8 %	3,2 %	A DR799, Abnormt kemisk fund i blodprøve UNS. Planlagt	23MA03: Symptomer og fund, u. kompl. bidiag.	5.271
Forhøjet blodtryk	4,8 %	0,0 %	A DI158, anden form for sekundær hypertension. Planlagt	05MA98: MDC05 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år	1.268



Uønsket hændelse	Forekomst		Diagnosekoder	DRG-gruppe	Enhedsomkostning
	Cabozant inib	BSC			
Hypoksi (iltmangel)	4,8 %	0,0 %	A DR798E	23MA03: Symptomer og fund, u. kompl. bidiag.	5.737
Emboli	6,4 %	0,0 %	A DI749, emboli eller trombose i arterie. Planlagt	05MA98: MDC05 1-dags-gruppe, pat. mindst 7 år	34.499
Lunge emboli	4,8 %	0,0 %	A DI269, lungeemboli UNS. Akut. Kort	04MA98: MDC04 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år	1.360
Sepsis (blodforgiftning)	4,8 %	0,0 %	A DA419, sepsis UNS. Akut. Kort	18MA98: MDC18 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år	2.416

Note: A: Aktionsdiagnose

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3, sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk