

Medicinrådets anbefaling  
vedr. avapritinib til  
behandling af inoperabel  
eller metastatisk  
gastrointestinal stromal  
tumor med D842V-  
mutation i PDGFRA

# Anb



### Dokumentoplysninger

**Godkendt** 22. maj 2024

**Ikrafttrædelsesdato** 22. maj 2024

**Dokumentnummer** 190501

**Versionsnummer** 1.0

### Sagsoplysninger

**Lægemiddel** Avapritinib (Ayvakyt)

**Indikation** Monoterapi til behandling af voksne med inoperabel eller metastatisk gastrointestinal stromal tumor med D842V mutation i *platelet-derived growth factor receptor alpha* (PDGFRA).

**Lægemiddelfirma** Blueprint Medicines B.V.

**ATC-kode** L01EX18

### Sagsbehandling

**Anmodning modtaget fra ansøger** 31. marts 2023

**Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0)** 8. januar 2024

**Medicinrådet har anmodet ansøger om supplerende information** 18. januar 2024

**Supplerende information fra ansøger modtaget** 19. februar 2024

**Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden** 8. marts 2024

**Rådets anbefaling** 22. maj 2024

**Sagsbehandlingstid** 12 uger og 4 dage (64 dage)  
Der har været clock-stop i sagen i perioden 14. marts til 25. april 2024, da Amgros og ansøger ønskede, at forhandlingen skulle ske samtidig med vurderingen af avapritinib til en anden indikation.

**Fagudvalg** Fagudvalget vedrørende tværgående kræftlægemidler



## Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler** avapritinib til behandling af kræftsygdommen gastrointestinal stromal tumor (GIST) med PDGFRA-D842V-mutation, hvor sygdommen er inoperabel eller metastatisk.

Metastatisk GIST med PDGFRA-D842V-mutation er ekstremt sjælden, da der kun diagnosticeres ca. 1 patient hvert andet år i Danmark. Der findes aktuelt ingen effektive behandlingsmuligheder til GIST med denne mutation i modsætning til GIST uden D842V-mutation, som kan behandles effektivt med flere forskellige tyrosinkinasehæmmere.

Medicinerådet vurderer, at avapritinib kan få tumorerne til at skrumpes hos de fleste patienter og potentielt forlænge deres levetid. Dokumentationen for effekten på overlevelsen er dog meget spinkel, fordi lægemidlets effekt alene er undersøgt i et studie med 56 patienter, der ikke indeholdt en kontrolgruppe.

Avapritinib er forbundet med mange og alvorlige bivirkninger. Næsten halvdelen af patienterne oplever bevidsthedsforstyrrelser, som dog i de fleste tilfælde forsvinder, hvis patienten stopper med behandlingen. En lille del af patienterne får alvorlige blødninger i hjernen.

Avapritinib er en dyr behandling. Medicinerådet vurderer dog, at prisen er acceptabel i forhold til den sandsynliggjorte effekt af behandlingen, når man samtidig tager i betragtning, at patienterne for nuværende ikke har andre behandlingsmuligheder.

Medicinerådet er opmærksomt på, at de europæiske myndigheder har givet en betinget godkendelse af avapritinib til behandling af GIST. I dette tilfælde betyder det, at myndighederne vil følge op på, om effekten og bivirkningerne er som forventet i et nyt prospektivt observationelt studie med afslutning i 2027. Medicinerådet vil efterfølgende tage stilling til, om anbefalingen stadig skal gælde.



# Opsummering

## Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet avapritinib til behandling af voksne patienter med inoperabel eller metastatisk gastrointestinal stromal tumor med D842V-mutation i *platelet-derived growth factor receptor alpha* (PDGFRA-D842V).

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Blueprint Medicines B.V.

## Inoperabel eller metastatisk gastrointestinal stromal tumor med PDGFRA-D842V-mutation

Gastrointestinal stromal tumor (GIST) er den hyppigste mesenkymale tumor, der opstår i mavearmkanalen. Der er ca. 60 nye tilfælde om året i Danmark, og sygdommen er mest almindelig hos patienter over 65 år. I ca. halvdelen af tilfældene er sygdommen metastatisk eller inoperabel.

I sjældne tilfælde (1 patient ca. hvert andet år i Danmark) har patienterne en bestemt mutation, D842V, i PDGFRA (PDGFRA-D842V). De kendte lægemidler til behandling af GIST er beskrevet virkningsløse på GIST med PDGFRA-D842V-mutation. Derfor overlever patienter med metastatisk GIST med PDGFRA-D842V oftest væsentligt kortere (ca. 1-2 år) end patienter med metastatisk GIST samlet set (ca. 4-5 år).

## Avapritinib

Avapritinib (Ayvakyt) er en kinasehæmmer, der virker mod PDGFRA-D842V. Avapritinib administreres som tabletter. Den anbefalede startdosis er 300 mg én gang om dagen, og dosis kan reduceres til enten 200 mg eller 100 mg dagligt i tilfælde af bivirkninger. Behandlingen fortsætter, indtil sygdommen forværres.

Markedsføringstilladelsen er betinget af, at virksomheden udfører et observationelt studie af minimum 2 års varighed af nydiagnosticerede patienter med PDGFRA-D842V. Den endelige studierapport herfra skal indsendes i december 2027.

## Nuværende behandling i Danmark

For patienter med metastatisk GIST uden resistensmutationer (PDGFRA-D842V eller KIT exon 9) er standardbehandlingen imatinib 400 mg dagligt indtil sygdomsforværring. Imatinib har dog ikke effekt på GIST med PDGFRA-D842V, og der findes ingen nuværende standardbehandling med dokumenteret effekt for patienter med PDGFRA-D842V-mutation.

## Effekt og sikkerhed

Effekten og sikkerheden af avapritinib er sammenlignet indirekte med imatinib hos patienter med inoperabel eller metastatisk GIST med PDGFRA-D842V-mutation. Komparatoren udgør ikke dansk klinisk praksis, men effektestimaterne kan alligevel



anvendes, da imatinib ikke har en bedre effekt end ingen aktiv behandling for patienter med PDGFRA-D842V-mutation.

Den indirekte sammenligning er baseret på et ukontrolleret fase I/II-studie af avapritinib (NAVIGATOR) og et retrospektivt registerstudie (BLU-285-1002).

NAVIGATOR inkluderede i alt 250 patienter. Effektpopulationen i studiet bestod af en subgruppe af patienter med dokumenteret PDGFRA-D842V-mutation (56 patienter), og de resterende patienter indgik i vurderingen af sikkerhed.

BLU-285-1002 er et retrospektivt '*natural history study*', hvor der er indsamlet data fra 22 patienter diagnosticeret mellem år 2000 og 2016 med lokalt avanceret, metastatisk eller recidiverende GIST og PDGFRA-D842V-mutation fordelt over tre behandlende centre i USA. 19 af patienterne havde modtaget 1. linjebehandling med imatinib, og disse udgør effektpopulationen for komparatoren.

I NAVIGATOR var den mediane overlevelse ikke nået hos effektpopulationen efter en median opfølgningstid på ca. 36 måneder. Overlevelsesseraterne efter 24 og 36 måneder var hhv. ca. 75 % og ca. 66 %. Median PFS var 29,2 måneder, og den objektive responsrate (minimum 30 % reduktion af kræfttumoren på scanningsbilledet) var 91 %. 13 % af patienterne opnåede et komplet respons, hvilket betyder, at tumoren ikke var synlig på scanningsbilledet.

Den indirekte sammenligning med imatinib viste statistisk signifikante forskelle for både overlevelse og PFS. Patienterne behandlet med avapritinib havde en overlevelseseffekt efter 2 år på ca. 75 % over for ca. 63 % i komparatorkohorten. Median PFS ved avapritinib var ca. 29 måneder over for 3,4 måneder i komparatorkohorten.

Avapritinib er forbundet med både mange og alvorlige uønskede hændelser. 84 % af patienterne oplevede minimum én alvorlig uønsket hændelse, og uønskede hændelser var årsag til dosisreduktion for 55 % af patienterne og behandlingsophør for 28 % af patienterne. Medicinrådet vurderer, at sikkerheden af avapritinib skal overvejes nøje hos den enkelte patient inden eventuel behandlingsstart, og patienten skal være i god almen tilstand for at tåle behandlingen. Derudover er det vigtigt, at der er særlig opmærksomhed på patienter med forhøjet risiko for intrakraniell blødning (sjældent bivirkning) eller kognitiv påvirkning (hyppig bivirkning), både ift., om patienterne overhovedet bør påbegynde behandlingen, og ift. behovet for hyppig opfølgning, hvis patienten alligevel starter i behandling med avapritinib.

#### **Omkostningseffektivitet**

Medicinrådets hovedanalyse er en cost-utility-analyse, hvori omkostningseffektiviteten af avapritinib estimeres ift. '*best supportive care*' (BSC) til behandling af voksne patienter med inoperabel eller metastatisk gastrointestinal stromal tumor med D842V-mutation i *platelet-derived growth factor receptor alpha* (PDGFRA-D842V).

Effekten i modellen er baseret på data for samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse fra NAVIGATOR (avapritinib) og BLU-285-1002 (BSC). Effektestimererne fra BLU-285-1002 kan anvendes som proxy for BSC, selvom patienterne blev behandlet med imatinib, da imatinib som før nævnt ikke har nogen eller kun har minimal klinisk effekt på



GIST med PDGFRA-D842V-mutation. Nyttværdierne i modellen er baseret på tidligere HTA-vurderinger fra det engelske HTA-institut (NICE) og data for helbredsrelateret livskvalitet indsamlet i et andet klinisk studie af patienter med metastatisk GIST behandlet med enten avapritinib eller regorafenib (VOYAGER).

Medicinerådet har foretaget ændringer i ansøgers analyse, så den bedst muligt afspejler dansk klinisk praksis. Den væsentligste ændring er anvendelsen af de overlevelsedata, der ligger til grund for ekstrapolation af langtidsoverlevelse i den økonomiske model, hvor Medicinerådet anvender de observerede overlevelsedata fra NAVIGATOR uden censurering for behandlingsophør som datagrundlag for ekstrapolation af overlevelsen for avapritinib og ujusterede overlevelsedata fra BLU-285-1002 som datagrundlag for ekstrapolation af overlevelsen for BSC.

Resultatet af Medicinerådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger ved behandling med avapritinib i stedet for BSC er [redacted] DKK, mens QALY-gevinsten er 2,46 QALY (2,75 leveår). Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [redacted] DKK pr. QALY. Udføres analysen med AIP, er resultatet ca. 3.191.000 DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.

Resultaterne er behæftet med betydelige usikkerheder, hvor den mest betydende er usikkerhederne om den forventede overlevelse i både avapritinib- og komparatorarm. Derudover er der usikkerhed om behandlingens længde med avapritinib.

**Tabel A. Resultatet af Medicinerådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal**

	Avapritinib	'Best supportive care'	Forskel
<b>Totale omkostninger</b>	[redacted]	<b>73.810</b>	[redacted]
Totale leveår	6,00	3,25	2,75
<b>Totale QALY</b>	<b>5,10</b>	<b>2,64</b>	<b>2,46</b>
<b>Forskel i omkostninger pr. vundet leveår</b>		<b>Beregnet med AIP: 2.863.273</b>	
		<b>Beregnet med SAIP: [redacted]</b>	
<b>Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)</b>		<b>Beregnet med AIP: 3.191.032</b>	
		<b>Beregnet med SAIP: [redacted]</b>	

#### Budgetkonsekvenser

Budgetkonsekvenserne i år 5 er ca. [redacted] DKK i Medicinerådets hovedanalyse. Det er vanskeligt at estimere patientantal, da sygdommen er meget sjælden, men Medicinerådet vurderer, at patientantallet ([redacted]) i hvert fald ikke er underestimeret.



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Baggrund</b> .....	<b>9</b>
1.1	Om vurderingen .....	9
1.2	Inoperabel eller metastatisk gastrointestinal stromal tumor med PDGFRA-D842V-mutation .....	9
1.3	Avapritinib.....	10
1.4	Nuværende behandling .....	10
<b>2.</b>	<b>Effekt og sikkerhed</b> .....	<b>10</b>
2.1	Litteratursøgning.....	10
2.2	Kliniske studier.....	11
2.2.1	NAVIGATOR.....	12
2.2.2	BLU-285-10022 .....	14
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	15
2.3.1	Population.....	16
2.3.2	Intervention .....	19
2.3.3	Komparator .....	20
2.3.4	Effektmål.....	20
2.4	Sammenligning af effekt .....	21
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	21
2.4.2	Oversigt over effektestimater .....	24
2.4.3	Samlet overlevelse (OS) .....	25
2.4.4	Progressionsfri overlevelse .....	29
2.4.5	Objektiv responsrate for avapritinib.....	33
2.5	Sammenligning af sikkerhed .....	33
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed .....	36
<b>3.</b>	<b>Sundhedsøkonomisk analyse</b> .....	<b>36</b>
3.1	Analyseperspektiv.....	36
3.2	Model.....	37
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	39
3.4	Omkostninger .....	42
3.4.1	Lægemiddelomkostninger .....	42
3.4.2	Bivirkningsomkostninger .....	43
3.4.3	Patientomkostninger .....	44
3.4.4	Sygdomsrelaterede omkostninger.....	45
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse .....	46
3.6	Resultater.....	47
3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	47
3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser .....	47



<b>4.</b>	<b>Budgetkonsekvenser .....</b>	<b>52</b>
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel .....	52
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen .....	52
<b>5.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>53</b>
<b>6.</b>	<b>Referencer .....</b>	<b>55</b>
<b>7.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg.....</b>	<b>58</b>
<b>8.</b>	<b>Versionslog .....</b>	<b>59</b>

#### 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. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. 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 overførbarehed 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](http://www.medicinraadet.dk). Se fagudvalgets sammensætning på side 58.





# Begreber og forkortelser

<b>AIP:</b>	Apotekernes indkøbspris
<b>EMA:</b>	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR:</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>GIST:</b>	<i>Gastrointestinal Stromal Tumor</i>
<b>ICER:</b>	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
<b>KIT:</b>	<i>v-Kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog</i>
<b>ORR:</b>	Objektiv responsrate
<b>OS:</b>	Samlet overlevelse ( <i>Overall survival</i> )
<b>PDGFRA-D842V:</b>	<i>Platelet-derived growth factor receptor alpha</i> med punktmutationen D842V
<b>PFS:</b>	Progressionsfri overlevelse ( <i>Progression free survival</i> )
<b>PICO:</b>	Population, intervention, komparator og effektmål ( <i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i> )
<b>PSA:</b>	Probabilistisk følsomhedsanalyse
<b>QALY:</b>	Kvalitetsjusteret leveår
<b>RCT:</b>	Randomiseret kontrolleret studie ( <i>Randomised Controlled Trial</i> )
<b>SAIP:</b>	Sygehusapotekernes indkøbspris
<b>SMD:</b>	<i>Standardized Mean Difference</i>



# 1. Baggrund

## 1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet avapritinib til behandling af voksne patienter med inoperabel eller metastatisk gastrointestinal stromal tumor med D842V-mutation i *platelet-derived growth factor receptor alpha* (PDGFRA-D842V).

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Blueprint Medicines B.V.

Blueprint Medicines B.V. fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 24. september 2020.

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 Inoperabel eller metastatisk gastrointestinal stromal tumor med PDGFRA-D842V-mutation

Gastrointestinal stromal tumor (GIST) er den hyppigste mesenkymale tumor (sarkom) udgående fra mavetarmkanalen. Der er ca. 60 nye tilfælde om året i Danmark [1] og sygdommen er mest almindelig hos patienter over 65 år. Den primære lokation for GIST kan være i alle dele af mavetarmkanalen, hyppigst i ventriklen (50-60 %), efterfulgt af tyndtarmen (20-30 %), tyktarmen og endetarmen (10 %) og spiserøret (5 %). I sjældne tilfælde opstår primærtumoren uden for mavetarmkanalen (extragastrointestinal GIST). Lokaliseret GIST behandles med kurativt intenderet operation, men ca. 50 % får senere tilbagefald [2].

Ca. 85 % af tilfældene af GIST har en underliggende drivermutation i enten '*v-Kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog*' (KIT) eller i '*platelet-derived growth factor receptor alpha*' (PDGFRA) [3]. Én bestemt mutation, D842V, i PDGFRA (PDGFRA-D842V) forekommer hos ca. 1 % af patienterne med inoperabel eller metastatisk GIST [4].

Patienter med inoperabel eller metastatisk GIST er samlet set en heterogen gruppe. Nogle patienter kan leve længe uden at opleve sygdomsforværring eller alvorlige symptomer, mens andre kan have hurtigt voksende metastaser, hvilket kan forårsage tidlig død og give alvorlige symptomer i patientens resterende levetid. Patienter med PDGFRA-D842V er vanskelige at karakterisere, da forekomsten er så sjælden. Mindre registerstudier har dog vist en median overlevelse på ca. 15-25 måneder for patienter med inoperabel eller metastatisk GIST og PDGFRA-D842V-mutation [4-6]. Dette er væsentligt dårligere end patienter med metastatisk GIST samlet set, som har en median overlevelse på 4-5 år og en 10-årsoverlevelse på ca. 20 % [1,7], hvilket tilskrives, at GIST med PDGFRA-D842V er resistente over for alle standardbehandlingerne for GIST [5,8].



### 1.3 Avapritinib

Avapritinib (Ayvakyt) har indikation til behandling af voksne patienter med inoperabel eller metastatisk GIST med PDGFRA-D842V. Avapritinib har en betinget markedsføringstilladelse. Oprindeligt skulle virksomheden indsende endelige resultater angående effekt og sikkerhed fra to igangværende studier (NAVIGATOR og VOYAGER, se afsnit 2.2). Disse data er siden indsendt, og EMA har fastholdt markedsføringstilladelsen. Markedsføringstilladelsen er nu betinget af, at virksomheden udfører et observationelt studie af minimum 2 års varighed af behandlingsnaive patienter med PDGFRA-D842V. Den endelige studierapport herfra skal indsendes i december 2027.

Avapritinib er en kinasehæmmer med aktivitet over for PDGFRA-D842V. Avapritinib hæmmer autophosphoryleringen af PDGFRA, hvilket hæmmer tumurvæksten [9].

Avapritinib administreres som tabletter. Den anbefalede startdosis er 300 mg én gang om dagen, og dosis kan reduceres til enten 200 mg eller 100 mg dagligt i tilfælde af bivirkninger [10]. Behandlingen med avapritinib fortsætter indtil sygdomsprogression eller intolerable bivirkninger.

Avapritinib har også indikation til behandling af aggressiv systemisk mastocytose og indolent systemisk mastocytose. Medicinrådet vurderer avapritinib til aggressiv systemisk mastocytose i en sideløbende proces.

### 1.4 Nuværende behandling

For patienter med metastatisk GIST uden resistensmutationer (PDGFRA-D842V eller KIT exon 9) har standardbehandlingen længe været imatinib 400 mg dagligt indtil progression. Ved progression kan doseringen øges til 400 mg 2 gange dagligt. Herefter behandles med sunitinib som 2. linje og regorafenib som 3. linje [1]. Behandlingen med imatinib har en veldokumenteret effekt og medfører en 10-årsoverlevelse på ca. 20 % [7]. Hverken imatinib, sunitinib eller regorafenib har dog effekt på GIST med PDGFRA-D842V, og de danske kliniske retningslinjer fraråder brugen af disse til patienter med PDGFRA-D842V-mutation [1]. I dansk klinisk praksis foretages der altid en mutationsanalyse for KIT og PDGFRA inden eller samtidig med opstart af onkologisk behandling [1]. Der findes ingen standardbehandling med dokumenteret effekt for patienter med PDGFRA-D842V.

## 2. Effekt og sikkerhed

### 2.1 Litteratursøgning

Ansøger har udført en systematisk litteratursøgning for at identificere studier, der undersøger effekt og sikkerhed af behandlingsmuligheder for patienter med inoperabel eller metastatisk GIST og PDGFRA-D842V-mutation. Dette resulterede i fire publikationer fra tre studier. Den ene af disse [4] anvendes alene i en scenarioanalyse og indgår ikke i Medicinrådets vurdering. De tre øvrige referencer ses i Tabel 1.



## 2.2 Kliniske studier

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

**Tabel 1. Oversigt over studier anvendt til den kliniske vurdering af effekt og sikkerhed**

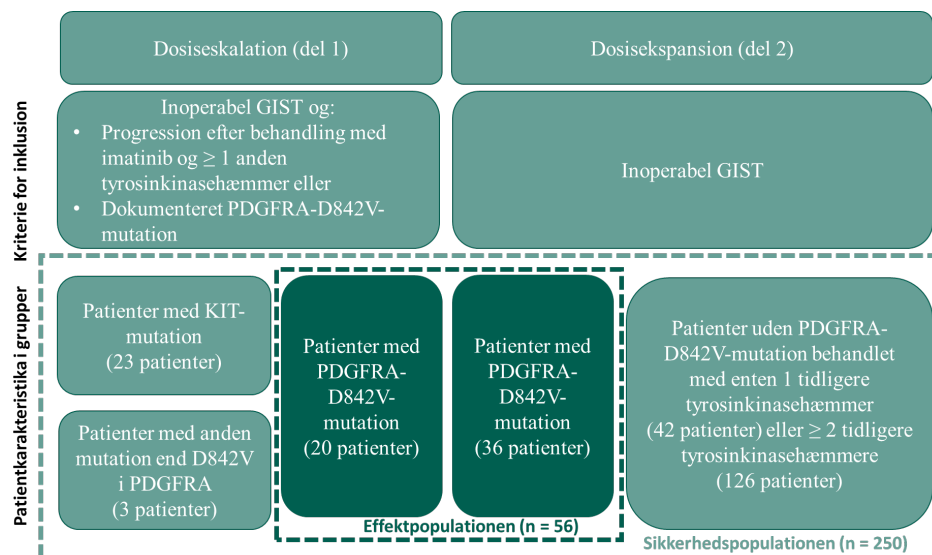
Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
NAVIGATOR [NCT02508532] Jones et al. 2021 [11] Von Mehren et al. 2021 [12]	Patienter med inoperabel GIST med PDGFRA-D842V mutation (56 patienter)	Avapritinib	Ingen (ukontrolleret studie)	Primære effektmål: Objektiv responsrate bestemt ved mRECIST, version 1.1, og sikkerhed  Sekundære og eksplorative effektmål:  Responsvarighed, progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse	Samlet overlevelse, progressionsfri overlevelse og bivirkningsfrekvens for avapritinib
BLU-285-1002 Von Mehren 2018 [13] Von Mehren et al. 2021 [12]	Patienter med lokalt avanceret, metastatisk eller recidiverende GIST med PDGFRA-D842V-mutation, som har været behandlet med minimum én tyrosinkinasehæmmer (22 patienter, hvoraf 19 havde modtaget imatinib som 1. linjebehandling til metastatisk sygdom)	Forskellige tyrosinkinase-hæmmere	Ingen	Samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse	Samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse ved behandling med komparator



Ud over de ovennævnte studier findes et fase III-studie (VOYAGER), hvor avapritinib sammenlignes med regorafenib for patienter med metastatisk GIST, uagtet mutationsstatus, som tidligere var behandlet med imatinib og en eller to yderligere tyrosinkinasehæmmere [14]. Studiet indeholdt 476 patienter, men kun 13 af disse havde PDGFRA-D842V-mutation (7 behandlet med avapritinib og 6 behandlet med regorafenib). Da studiet undersøger effekten af 3. eller 4. linjebehandling, og meget få patienter havde PDGFRA-D842V-mutation, er VOYAGER ikke relevant i den kliniske vurdering. Data fra VOYAGER bliver dog anvendt til at estimere helbredsrelateret livskvalitet i den sundhedsøkonomiske analyse (se afsnit 3.3). EMA har desuden krævet, at virksomheden udfører et observationelt studie af minimum 2 års varighed af behandlingsnaive patienter med PDGFRA-D842V (BLU-285-1406). Den endelige studierapport herfra skal indsendes i december 2027.

### 2.2.1 NAVIGATOR

NAVIGATOR var et ukontrolleret fase I/II-studie, der inkluderede patienter på tværs af 17 behandlende centre fordelt over 9 lande (Belgien, Frankrig, Tyskland, Polen, Holland, Spanien, Storbritannien, Sydkorea og USA). NAVIGATOR indeholdt to dele. Formålet med den første del var at bestemme den maksimalt tolererede dosis samt den anbefalede dosis til fase II-studiet. Patienterne til del ét skulle have inoperabel GIST og tidligere have oplevet progression efter behandling med imatinib. Desuden skulle de enten have PDGFRA-D842V-mutation eller tidligere have progredieret under behandling med sunitinib, regorafenib, sorafenib, dasatinib, pazopanib eller en eksperimentel tyrosinkinasehæmmer. Studiets overordnede design er skitseret nedenfor (Figur 1).



**Figur 1. Oversigt over studiedesign for NAVIGATOR, og hvilke populationer der indgår i hhv. effekt- og sikkerhedspopulationen**

Anden del var et dosisekspansionsstudie med det formål at undersøge effekt og sikkerhed af avapritinib ved den anbefalede dosis fastsat i del ét. I denne del blev patienterne rekrutteret i tre grupper:



1. Patienter med inoperabel GIST uden D842V-mutation, som tidligere havde oplevet progression efter behandling med imatinib samt enten sunitinib, regorafenib, sorafenib, dasatinib, pazopanib eller en eksperimentel tyrosinkinasehæmmer.
2. Patienter med inoperabel GIST med dokumenteret PDGFRA-D842V-mutation inden behandling med avapritinib.
3. Patienter med inoperabel GIST, som ikke tolererede behandling med imatinib, og som ikke havde modtaget behandling med andre tyrosinkinasehæmmere, og hvor der ikke var en kendt D842V-mutation.

I del to skulle alle patienter endvidere have minimum én målbar læsion defineret ud fra mRECIST, version 1.1, og de skulle have ECOG-performance status (PS) fra 0 til 2. De væsentligste eksklusionskriterier var:

- øget alanin- og aspartat-aminotransferase eller bilirubin
- reduceret kreatinin clearance ( $< 40$  ml/min)
- reducerede blodplader ( $< 90 \cdot 10^9/l$ ), neutrofilital ( $< 1 \cdot 10^9/l$ ) eller hæmoglobin ( $< 9$  g/dl)
- modtaget andet antineoplastisk lægemiddel inden for 14 dage
- sideløbende behandling med et lægemiddel, der hæmmer eller inducerer CYP3A4
- forlænget QT-interval (QTcF  $> 450$  ms)
- tidligere epileptiske anfald eller medicin til at behandle eller forebygge dette
- tidligere cerebrovaskulære events inden for 1 år eller kendt risiko for intrakranial blødning
- primær hjernetumor eller centrale metastaser
- klinisk betydende hjertesygdom, inkl. hjertesvigt, NYHA-klasse II-IV, myokardieinfarkt, ustabil angina eller ukontrolleret hypertension inden for de seneste 6 måneder.

Alle patienter med kendt PDGFRA-D842V-mutation (56 patienter) er inkluderet i effektpopulation, uafhængigt af startdosis og tidligere behandling, og uagtet om de indgik i del et eller del to. Desuden er effekten også opgjort for de patienter, der modtog enten 300 mg eller 400 mg som startdosis (38 patienter). Alle patienter, som modtog minimum én dosis avapritinib, indgår i sikkerhedspopulationen (250 patienter).

NAVIGATOR havde to primære effektmål: objektiv responsrate (ORR) bestemt ved mRECIST, version 1.1, og sikkerhed.

Studiets sekundære effektmål var:

- farmakokinetiske parametre for avapritinib
- responsvarighed, progressionsfri overlevelse (PFS) og '*clinical benefit rate*' ud fra mRECIST, version 1.1
- responsrate defineret ved Choi Criteria



- PFS ved den seneste forrige behandlingslinje
- KIT, PDGFRA og andre cancerrelevante mutationer i tumurvævet ved baseline og ved behandlingsophør
- forandring ift. baseline i mutant allel-fraktioner af KIT, PDGFRA og andre cancerrelevante mutationer.

Endelig var der følgende eksplorative effektmål:

- samlet overlevelse (OS)
- korrelation mellem mutationsstatus og antineoplastisk aktivitet
- korrelation mellem mutant allel-fraktioner og antineoplastisk aktivitet
- niveauer af eksplorative blod- og tumormarkører.

Patienterne modtog avapritinib som én daglig dosis om morgenen uden pausering i løbet af studiet. Behandlingen kunne dog pauseres i op til to uger, hvis det var påkrævet, eventuelt pga. en operation eller grundet bivirkninger. Ved bivirkninger kunne den daglige dosis reduceres til 200 eller 100 mg.

### **2.2.2 BLU-285-10022**

BLU-285-1002 er et retrospektivt '*natural history study*', hvor der blev indsamlet data fra 22 patienter diagnosticeret mellem år 2000 og 2016 med lokalt avanceret, metastatisk eller recidiverende GIST og PDGFRA-D842V-mutation fordelt over tre behandlende centre i USA [13]. Patienterne havde alle modtaget behandling med tilgængelige tyrosinkinasehæmmere, men måtte ikke have indgået i studierne af avapritinib. Tre af patienterne havde modtaget imatinib som adjuverende behandling i stedet for som 1. linjebehandling for metastatisk sygdom. Disse tre patienter indgår ikke i datagrundlaget fra studiet, og effektpopulationen består derfor af 19 patienter. Effektmålene i studiet var OS, bedste opnåede respons, responsvarighed og PFS for hver behandlingslinje.



## 2.3 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
<b>Population</b>	Voksne patienter med inoperabel eller metastatisk GIST og D842V-mutation opdelt i to delpopulationer ift. avapritinib-startdosis	Medicinrådet kan ikke karakterisere en forventet population i dansk klinisk praksis grundet sygdommens sjældenhed og heterogene sygdomsbillede. Medicinrådet vurderer, at populationen i NAVIGATOR ikke er specielt selekteret, og at den derfor bør kunne repræsentere en mulig dansk population.	Samme som i NAVIGATOR, men i modellen antages patienterne, at modtage avapritinib som første behandling for metastatisk/inoperabel sygdom. Data fra 'all doses'-populationen anvendes.
<b>Intervention</b>	Avapritinib, enten 300 eller 400 mg dagligt (n = 38) eller 'all doses' (n=56). Mulighed for dosisreduktion til 200 eller 100 mg dagligt.	Patienter i Danmark vil som standard modtage 300 mg som startdosis. En væsentlig andel vil få dosis reduceret til 200 mg eller 100 mg grundet bivirkninger	Avapritinib 300 mg dagligt
<b>Komparator</b>	Forskellige tyrosinkinase-hæmmere, hovedsageligt imatinib og sunitinib	Patienter med PDGFRA-D842V behandles ikke med imatinib, sunitinib eller regorafenib i Danmark. Der findes ikke en standardbehandling til disse patienter, og komparator bør derfor være 'best supportive care'. Behandling med forskellige tyrosinkinasehæmmere kan anvendes som proxy for 'best supportive care', da imatinib ikke har nogen eller kun har minimal klinisk effekt på GIST med PDGFRA-D842V-mutation.	'Best supportive care', men effekten modelleres pba. patienter behandlet med imatinib i 1. linje.





	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
<b>Effektmål</b>	Samlet overlevelse (OS) og progressionsfri overlevelse (PFS) i den indirekte sammenligning med komparator. Desuden objektiv responsrate (ORR), responsvarighed, tid til respons, maksimal tumorreduktion og sikkerhed for avapritinib	De væsentligste effektmål er OS og PFS. Medicinrådet vurderer, at ORR, inkl. en opgørelse af andel med stabil sygdom, også udgør et patientrelevant effektmål. Medicinrådet anvender ikke responsvarighed, tid-til-respons eller maksimal tumorreduktion i vurderingen, da disse ikke bidrager med patientrelevant information ud over de andre effektmål.	OS, PFS og behandlingsvarighed for avapritinib

### 2.3.1 Population

Populationen til at estimere effekten af avapritinib består af patienter fra både del 1 og del 2 af NAVIGATOR (se afsnit 2.2.1 og Figur 1), dog kun de patienter med påvist PDGFRA-D842V-mutation. Populationen er inddelt i to grupper i effektanalyserne. Dels en gruppe bestående af de patienter, der startede på 300 mg eller 400 mg dagligt (300/400 mg, n=38), dels en gruppe bestående af alle modtagne startdoser ('all doses', n = 56). Gruppen 300/400 mg udgør den primære effektgruppe, da disse modtog den dosis, der senere udgjorde den indicerede startdosis (300 mg) eller 400 mg, som ud fra de kliniske data er klinisk ækvivalent ift. effekt. Gruppen 'all doses' består af de samme patienter, men derudover er alle, der modtog lavere startdosis af avapritinib i del ét af NAVIGATOR (n=17), inkluderet, samt én patient fra NAVIGATOR, der modtog 600 mg som startdosis. Ansøger har anvendt 'all doses'-populationen i den indirekte sammenligning af den kliniske effekt og i den sundhedsøkonomiske model. Tabel 3 indeholder baselinekarakteristika for de to populationer fra NAVIGATOR samt populationen fra BLU-285-1002, der bruges til at bestemme effekten af komparatoren i den kliniske og sundhedsøkonomiske analyse. Selvom der indgik 22 patienter i BLU-285-1002, udgøres datagrundlaget kun af 19 patienter. Det skyldes, at 3 patienter modtog imatinib som adjuverende behandling i stedet for som 1. linjebehandling for metastatisk sygdom, og data for disse 3 patienter indgår ikke i analyserne.



**Tabel 3. Oversigt over baselinekarakteristika for patientpopulationerne i NAVIGATOR, hhv. populationen, der modtog 300 mg eller 400 mg som startdosis (300/400 mg), og alle patienter med PDGFRA-D842V-mutation, der modtog behandling med avapritinib uagtet dosis ('all doses'), samt populationen i et retrospektivt registerstudie, der opgjorde effekten af behandling med tyrosinkinasehæmmere hos patienter med PDGFRA-D842V-mutation**

	NAVIGATOR 300/400 mg (n=38)	NAVIGATOR All doses (n=56)	BLU-285-1002 (n=19)
Alder, median (range)	64 år (29-90 år)	64 år (25-90 år)	57 år (31-72 år)
Andel < 65 år	58 %	55 %	Ikke angivet
Køn, mand	66 %	70 %	63 %
Etnicitet			
Kaukasisk	66 %	70 %	95 %
Asiatisk	16 %	11 %	Ikke angivet
Sort eller afroamerikaner	8 %	7 %	Ikke angivet
Ukendt eller 'andet'	11 %	13 %	5 %
ECOG-performance score (PS)			
0	34 %	38 %	5 %
1	61 %	57 %	0 %
2	5 %	5 %	0 %
Ukendt	0 %	0 %	95 %
Lokation af primær tumor			
Ventrikel	76 %	82 %	79 %
Peritoneum	8 %	5 %	Ikke angivet
Ileum eller jejunum	3 %	4 %	Ikke angivet
Omentum	5 %	4 %	Ikke angivet
Duodenum	3 %	2 %	Ikke angivet



	NAVIGATOR 300/400 mg (n=38)	NAVIGATOR All doses (n=56)	BLU-285-1002 (n=19)
Rektum	3 %	2 %	Ikke angivet
Colon	3 %	2 %	Ikke angivet
Metastatisk sygdom	97 %	96 %	95 %
Størrelse af største læsion			
≤ 5 cm	42 %	38 %	Ikke angivet
> 5 cm ≤ 10 cm	34 %	29 %	Ikke angivet
> 10 cm	24 %	34 %	Ikke angivet
Tid fra diagnose ≥ 3 år	45 %	43 %	32 %
Tidligere operation for GIST	90 %	90 %	Ikke angivet
Tidligere behandling med tyrosinkinasehæmmere			
0 linjer	13 %	20 %	16 %
1 linje	47 %	38 %	16 %
2 linjer	18 %	18 %	21 %
3 eller flere linjer	22 %	25 %	47 %

### Medicinerådets vurdering af population

Medicinerådet vurderer, at de to populationer i NAVIGATOR (300/400 mg og 'all doses') er stort set identiske. Derfor skelner Medicinerådet ikke mellem disse to populationer i vurderingerne nedenfor, men benævner dem samlet som populationen i NAVIGATOR.

### Populationen i NAVIGATOR ift. populationen i BLU-285-1002

Der er begrænsede informationer tilgængelige om studiepopulationen i BLU-285-1002. Derfor kan Medicinerådet ikke vurdere, i hvor høj grad populationerne er sammenlignelige. En meget væsentlig ukendt faktor er ECOG-PS i BLU-285-1002. I NAVIGATOR havde knap 40 % PS-0, knap 60 % PS-1 og ca. 5 % PS-2, hvorimod PS var ukendt for 95 % af patienterne i BLU-285-1002. ECOG-PS var den væsentligste enkeltstående effektmodifikator i NAVIGATOR-studiet, hvor højere PS var associeret med



kortere PFS [11], og ECOG-PS er desuden vist at være prognostisk faktor for overlevelsen i et tidligere klinisk studie af imatinib til patienter med metastatisk eller inoperabel GIST [7]. Uden information om ECOG-PS kan Medicinrådet således ikke vurdere, om populationerne er sammenlignelige. Der er heller ikke information om størrelsen af største læsion i BLU-285-1002.

For de karakteristika, hvor der foreligger data fra begge populationer, er populationerne relativt ens. Den største forskel er median alder, der er 64 år i NAVIGATOR og 57 år i BLU-285-1002. Alder  $\geq 65$  år er en prognostisk faktor, der er associeret med kortere overlevelse ved metastatisk GIST [15]. I NAVIGATOR var 45 % af patienterne  $\geq 65$  år, mens det ikke er angivet i BLU-285-1002, men det må nødvendigvis være færre. En anden forskel er andelen af kaukasere (70 % i NAVIGATOR over for 95 % i BLU-285-1002). Medicinrådet kan ikke vurdere, om dette har betydning.

#### Populationerne ift. dansk klinisk praksis

Metastatisk GIST med PDGFRA-D842V er meget sjælden i Danmark, og disse patienter er heterogene både ift. karakteristika og sygdomsaktivitet. Medicinrådet kan derfor ikke vurdere, hvordan en dansk standardpopulation ser ud. Der er dog ikke noget i NAVIGATOR, som antyder en særlig selektion af patienter, og derfor forventer Medicinrådet, at populationen i NAVIGATOR vil være repræsentativ for de få patienter, der vil komme i Danmark.

#### Populationerne ift. den anvendte population i den sundhedsøkonomiske analyse

I den sundhedsøkonomiske model anvender ansøger 'all doses'-populationen fra NAVIGATOR og populationen fra BLU-285-1002 til hhv. intervention og komparator. Ansøger har justeret populationerne vha. 'inverse probability weighting' for at opnå en mere ensartet fordeling af andelen af patienter  $> 60$  år mellem populationerne (se afsnit 2.4.1). Medicinrådet vælger dog at anvende data fra den ujusterede population i den sundhedsøkonomiske analyse for at sikre konsistens med den kliniske analyse.

I den sundhedsøkonomiske model antager ansøger, at patienterne ikke tidligere har modtaget behandling med tyrosinkinasehæmmere for metastatisk sygdom. Dette er en væsentlig forskel ift. de kliniske data, hvor kun 20 % af patienterne i NAVIGATOR ('all doses') og 16 % af patienterne i BLU-285-1002 ikke havde modtaget tidligere behandling med tyrosinkinasehæmmer. Medicinrådet forventer ikke, at dette har nogen betydning, da tidligere behandling med tyrosinkinasehæmmere i kortere tidsrum ikke bør have betydning for et senere respons på avapritinib.

#### 2.3.2 Intervention

Avapritinib administreres som tabletter. Den anbefalede startdosis er 300 mg én gang om dagen, og dosis kan reduceres til enten 200 mg eller 100 mg dagligt i tilfælde af bivirkninger [10]. Som beskrevet tidligere (afsnit 2.3.1) modtog patienterne i NAVIGATOR forskellige doser af avapritinib, og de er inddelt i to populationer hhv. 300/400 mg-populationen og 'all doses', hvor 17 ud af 56 patienter startede studiet på en lavere dosis end 300 mg, og én patient startede på 600 mg.



### **Medicinerådets vurdering af intervention**

I dansk klinisk praksis er forventningen, at patienterne starter på 300 mg dagligt, og at en væsentlig del efterfølgende justeres til lavere doser grundet bivirkninger. Enkelte patienter kan også starte på enten 200 mg eller 100 mg, hvis de har stærkt nedsat leverfunktion eller er i samtidig behandling med et lægemiddel, der hæmmer CYP3A [10].

### **2.3.3 Komparator**

Der er ingen klinisk standardbehandling for patienter med inoperabel eller metastatisk GIST med PDGFRA-D842V-mutation. De kliniske retningslinjer angiver, at de godkendte tyrosinkinasehæmmere (imatinib, sunitinib og regorafenib) ikke bør anvendes til disse patienter grundet resistens [1].

Ansøger anvender data fra en retrospektiv registeropgørelse (BLU-285-1002, se afsnit 2.2.2), der indeholder data fra 19 patienter behandlet på tre forskellige klinikker i USA. Patienterne har modtaget behandling med forskellige tyrosinkinasehæmmere i forskellige behandlingslinjer. De har dog alle modtaget imatinib som 1. linjebehandling.

### **Medicinerådets vurdering af komparator**

Medicinerådet vurderer, at patienter i dansk klinisk praksis ikke behandles med imatinib, sunitinib eller regorafenib, da dette direkte frarådes i de kliniske retningslinjer [1]. Enkelte patienter påbegynder behandling med imatinib, inden der foreligger svar på mutationsanalyse fra tumorvævet. Ved påvisning af PDGFRA-D842V vil imatinib-behandlingen seponeres for at undgå unødige bivirkninger af en ineffektiv behandling. Denne eventuelt korte periode med imatinib-behandling forventes ikke at påvirke sygdomsudviklingen. Medicinerådet vurderer, at effektdata fra BLU-285-1002 alligevel kan anvendes til at estimere effekten for komparatoren, da imatinib ikke har bedre effekt end '*best supportive care*' for denne patientgruppe.

### **2.3.4 Effektmål**

Ansøger har indsendt data for OS og PFS for både avapritinib og komparator. For avapritinib har ansøger desuden indsendt data for ORR og maksimal tumorreduktion bestemt ved mRECIST, version 1.1., responsvarighed og tid til respons.

### **Medicinerådets vurdering af effektmål**

Medicinerådet anvender ansøgers effektmål bortset fra responsvarighed, tid til repons og maksimal tumorreduktion, da disse ikke bidrager med anden væsentlig information end PFS og ORR.



## 2.4 Sammenligning af effekt

### 2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

#### Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har indsendt data for avapritinib for både effektpopulationen (300/400 mg) og for 'all doses'-populationen.

Ansøger har foretaget en justeret, uforankret, indirekte sammenligning med data fra BLU-285-1002 for at sammenligne OS og PFS. Analysen er publiceret i von Mehren et al. 2021 [12].

I den justerede analyse har ansøger anvendt 'inverse probability weighting' til at justere de to patientpopulationer i et forsøg på at opnå mere ensartede baselinekarakteristika. Ansøger har udvalgt baselinekarakteristika, som kunne være effektmodifikatorer. Disse er udvalgt pba. 'litteraturen' uden nærmere specifikation af kilder. De potentielle effektmodifikatorer ifølge ansøger var:

- køn (mand/kvinde)
- alder (< 60 år/≥ 60 år)
- etnicitet (kaukasisk/ikke-kaukasisk)
- lokation af primær tumor (mavesæk/anden)
- metastatisk sygdom (ja/nej)
- ECOG-PS (0/1/≥ 2)
- varighed af sygdom (< 3 år /≥ 3 år)
- antal behandlingslinjer med tyrosinkinasehæmmer inkl. avapritinib (1/2/3/≥ 4).

Forekomsten af de potentielle effektmodifikatorer blev anvendt til at vægte de to populationer vha. 'propensity scores', hvorved hver patient blev tilskrevet en vægtning baseret på 'inverse probability of treatment'-vægte (svarende til 'average treatment effect'-estimanden), som bagefter blev anvendt til at udregne de justerede OS-kurver ('inverse probability weighted survival functions'). ECOG-PS indgik dog ikke i estimationen af propensity scores, da der ikke var tilstrækkelig information om dette i BLU-285-1002.

Fordelingen ift. de potentielle effektmodifikatorer i hhv. ujusterede og justerede populationer er vist i Tabel 4.

**Tabel 4. Fordeling af potentielle effektmodifikatorer før og efter justering**

Faktor	Ikke-justerede værdier			Justerede værdier		
	NAVIGATOR ('all doses')	BLU-285-1002	SMD*	NAVIGATOR ('all doses')	BLU-285-1002	SMD*
Køn, mand	70 %	63,2 %	0,14	66 %	57 %	0,19



Faktor	Ikke-justerede værdier			Justerede værdier		
	NAVIGATOR (‘all doses’)	BLU-285- 1002	SMD*	NAVIGATOR (‘all doses’)	BLU-285- 1002	SMD*
Alder, ≥ 60 år	68 %	42 %	0,54	62 %	70 %	0,15
Etnicitet, kaukasisk	78 %	95 %	0,50	69 %	97 %	0,80
Lokation af primær tumor, mavesæk	82 %	79 %	0,078	82 %	89 %	0,193
Metastatisk sygdom, Ja	96 %	95 %	0,083	96 %	97 %	0,043
ECOG-PS	-	-	-	-	-	-
Sygdomsvarighed, < 3 år	57 %	68 %	0,235	58 %	46 %	0,26
Antal behandlingslinjer med TKI, 1/2/3/4	20 %/41 %/ 16 %/23 %	16 %/16 %/21 %/ 47 %	0,1/0,58/ 0,13/0,52	17 %/39 %/ 19 %/25 %	47 %/16 %/14 %/ 24 %	0,68/0,54/ 0,14/0,037

\*SMD = standardized mean difference.

Fordelingen af de vægte, de enkelte patienter tilskrives i analysen, er vist nedenfor (Figur 2). Størstedelen af patienterne tilskrives en vægt mellem 1 og 2, men to patienter tilskrives vægte på ca. 7, én patient tilskrives en vægt på 14 og én patient en vægt på 18. Disse fire patienter får dermed stor indflydelse på analysens resultater.



### C.1.5 IPTW distribution

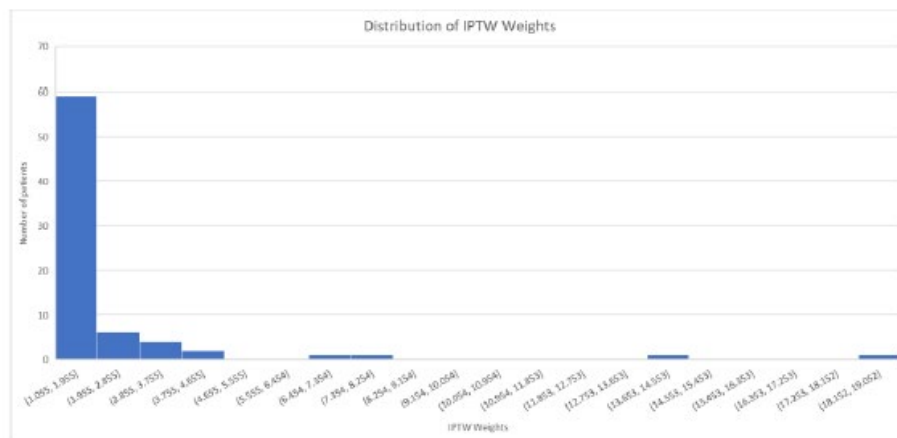


Figure 26 IPTW distribution

Figur 2. Histogram med fordelingen af vægte i ansøgers justerede indirekte sammenligning mellem NAVIGATOR og BLU-285-1002

#### Medicinerådets vurdering af analysemetode

Medicinerådet anvender de naive data for avapritinib fra NAVIGATOR-studiet. I Medicinerådets gennemgang anvendes alene data fra 'all doses', selvom der også er data tilgængeligt fra effektpopulationen (300/400 mg). Det skyldes, at data stort set er identiske for de to populationer, og at 'all doses'-populationen er den, ansøger har valgt til at udføre den indirekte sammenligning. Derved sikres konsistens mellem analyserne ved også at vælge 'all doses' i den naive datagennemgang.

Medicinerådet vurderer, at den justerede indirekte sammenligning er så usikker, at den ikke er anvendelig til en vurdering af den kliniske effekt. Medicinerådet anvender derfor den publicerede sammenligning af ujusterede data fra NAVIGATOR og BLU-285-1002 i vurderingen af effekten [12]. Usikkerheden ved den justerede analyse skyldes flere faktorer. For det første vil der altid være en stor usikkerhed i en uforankret analyse, medmindre alle relevante effektmodifikatorer og prognostiske faktorer er veldefinerede, deres fordeling er kendt i begge populationer, og at det er muligt at justere forekomsten, så de bliver sammenlignelige. Derudover er der usikkerheder, der relaterer sig til den specifikke analyse. En stor usikkerhed er, at ECOG-PS ikke er kendt i BLU-285-1002. ECOG-PS er vist at være prognostisk faktor med betydning for overlevelsen pba. 10-års OS-data fra patienter behandlet med imatinib for metastatisk eller inoperabel GIST [7]. Derudover havde ECOG-PS den største indflydelse på PFS i NAVIGATOR [11]. Ved at justere BLU-population ift. andre parametre risikeres det, at patienter med en dårligere PS får en højere vægt end de øvrige patienter.

Alder (< 60 år/≥ 60 år) indgår som en væsentlig faktor til vægtning af patienterne. Det er dog uklart, hvad aldersgrænsen på 60 år er baseret på. I andre publikationer nævnes alder som en prognostisk faktor ved GIST med en grænseværdi på 65 år [15,16]. I NAVIGATOR er der meget stor forskel på andelen af patienter under 60 år (32 %) og under 65 år (55 %), og vægtningen af patienterne kunne derfor være væsentlig





anderledes, hvis ansøger havde anvendt 65 år som grænseværdi. Desuden viser Tabel 4, at de to populationer selv efter vægtning afviger fra hinanden på flere parametre, bl.a. etnicitet og antal tidligere behandlingslinjer med tyrosinkinasehæmmere, og at afvigelserne inden for nogle parametre endda øges ved justeringen. Histogrammet med fordelingen af vægte viser, at fire patienter indgår i analysen med meget høj vægtning, hvilket betyder, at resultaterne for disse fire patienter kan være drivende for analysens resultat og bidrager yderligere til usikkerheden.

Usikkerheden illustreres yderligere af, at der er stor forskel på, om populationerne justeres pba. 300/400 mg-populationen eller 'all doses'-populationen i NAVIGATOR [12], på trods af at der kun er små forskelle mellem disse to populationer i NAVIGATOR.

Endelig kan der være en underliggende forskel i patienterne mellem populationerne, som ikke kan justeres, da tidsperioden for inklusion er forskellig. NAVIGATOR startede i 2015, hvorimod patienter i BLU-285-1002 er baseret på retrospektiv dataindsamling mellem 2000 og 2016.

#### 2.4.2 Oversigt over effektestimater

Medicinerådet opsummerer effektestimaterne i to tabeller. Den første tabel opsummerer de naive studiedata fra NAVIGATOR (Tabel 5), mens den anden tabel (Tabel 6) opsummerer data fra den indirekte sammenligning fra den ujusterede analyse.

**Tabel 5. Oversigt over effektestimater for avapritinib fra 'all doses'-populationen i NAVIGATOR**

Effekt mål	Avapritinib ('all doses'), n=56
Samlet overlevelse	Median: ikke nået 24 måneders OS-rate = 75,3 % (95 % CI: 63,6 %; 87,0 %)
Progressionsfri overlevelse	Median = 29,2 måneder (95 % CI: 22,9 måneder; ikke nået)
Objektiv responsrate	91,1 % (95 % CI: 80,4 %; 97,0 %)

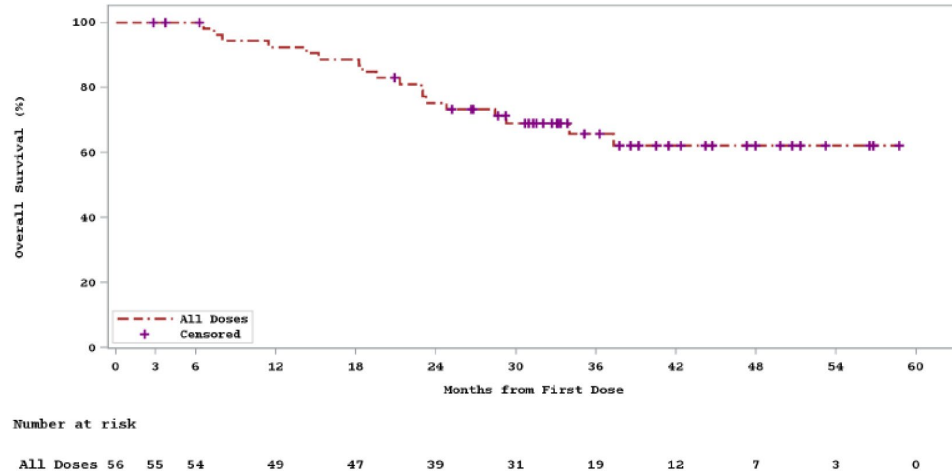
**Tabel 6. Oversigt over effektestimater fra den indirekte sammenligning af avapritinib og forskellige tyrosinkinasehæmmere baseret på hhv. NAVIGATOR ('all doses') og BLU-285-1002**

Effekt mål	Avapritinib (n=56)	Forskellige TKI (n=19)
Samlet overlevelse	Median: ikke nået 24 måneders OS-rate = 75,3 %	Median: 26,4 måneder 24 måneders OS-rate = 63,2 %
Progressionsfri overlevelse	Median = 29,2 måneder	Median = 3,4 måneder



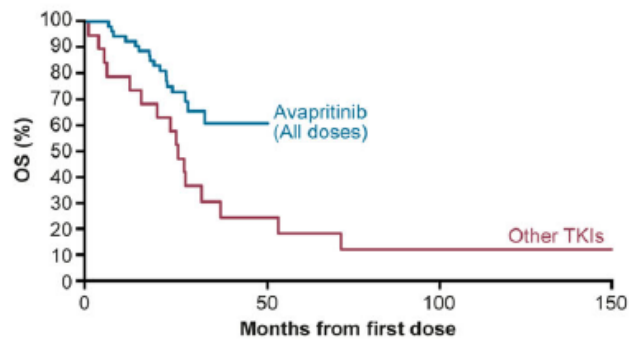
### 2.4.3 Samlet overlevelse (OS)

I NAVIGATOR er samlet overlevelse opgjort ved et data cut-off i januar 2021 (median opfølgningstid på 36,3 måneder). Kaplan-Meier-kurven ses nedenfor (Figur 3).



**Figur 3. Samlet overlevelse ved behandling med avapritinib baseret på 'all doses'-populationen i NAVIGATOR (n=56), median opfølgningstid = 36,3 måneder. Figuren stammer fra ansøgningen.**

Medianoverlevelsen er ikke nået. OS-raterne er angivet ved forskellige tidspunkter til hhv. 92,5 % (12 måneder), 75,3 % (24 måneder) og 65,8 % (36 måneder). Data fra den ujusterede indirekte sammenligning ses nedenfor.



**Figur 4. Kaplan-Meier-kurver, der viser samlet overlevelse for avapritinib (blå) og andre tyrosinkinasehæmmere (rød) baseret på de ujusterede data fra NAVIGATOR (n=56) og BLU-285-1002 (n=19). Figuren er modificeret fra [12]**

Median OS ved avapritinib er ikke nået, hvorimod median OS ved komparatoren er 26,4 måneder. OS-raterne ved 12, 24 og 36 måneder ses i Tabel 7.



**Tabel 7. OS-rater ved 12, 24 og 36 måneder i den indirekte sammenligning af avapritinib og komparator (forskellige tyrosinkinasehæmmere)**

OS-rate	Avapritinib (n=56)	Forskellige TKI (n=19)
12 måneder	92 %	79 %
24 måneder	75 %	63 %
36 måneder	61 %	31 %

Der var statistisk signifikant længere overlevelse ved avapritinib end ved komparator bedømt ved en log-rank-test ( $p=0,0085$ ).

#### **Medicinrådets vurdering af samlet overlevelse**

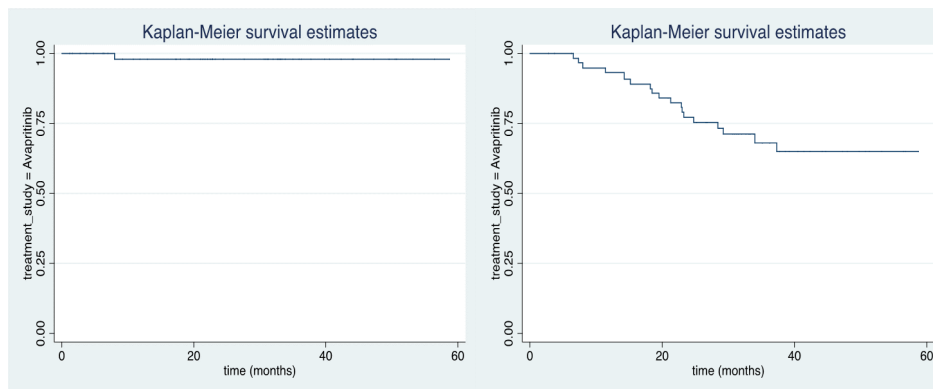
Median OS ved behandling med avapritinib er ikke nået efter 36 måneders median opfølgningstid, og efter 24 måneder var OS-raten ca. 75 %. Overlevedesdata kan ikke sammenlignes direkte med en relevant komparator, hvilket vanskeliggør vurderingen af avapritinibs effekt.

I den indirekte sammenligning, hvor 'forskellige tyrosinkinasehæmmere' bliver anvendt som komparator, er der statistisk signifikant kortere overlevelse. Medicinrådet kan ikke vurdere, om den tilsyneladende forskel er retvisende, da populationernes sammenlignelighed er uklar (se afsnit 2.3.1). Eksempelvis kan den manglende viden om ECOG-PS i komparatorarmen have stor betydning, da PS er en vigtig prognostisk faktor [7]. Medicinrådet vurderer dog, at OS ved behandling med avapritinib umiddelbart er øget ift. den forventede prognose for patienter med metastatisk GIST og PDGFRA-D842V-mutation på 15-25 måneder [5,6].

#### **Ekstrapolering af samlet overlevelse til brug i den sundhedsøkonomiske analyse**

##### **Overlevedesdata i ansøgers hovedanalyse og alternativt scenarie**

I sin hovedanalyse modellerer ansøger OS for patienter i fortsat behandling med avapritinib pba. overlevedesdata fra NAVIGATOR ('all doses'-populationen), hvor patienter, der ophører med behandling og fortsat er i live, bortcensureres. Det vil sige, at dødsfald kun tæller med for de patienter, der ikke er ophørt behandling grundet uønskede hændelser, sygdomsprogression eller andet. I NAVIGATOR var der kun ét dødsfald under behandling med avapritinib. Ansøger har dog muliggjort, at man i stedet kan anvende den fulde OS-kurve fra NAVIGATOR uden censurering for behandlingsophør (Figur 5).



**Figur 5. OS-kurve for patienter i NAVIGATOR ('all doses'-populationen) censureret for behandlingsophør (til venstre), som ansøger anvender i sin hovedanalyse. Ansøger har også gjort det muligt at modellere overlevelsen pba. overlevelseskurven uden censurering for behandlingsophør (til højre).**

I ansøgers hovedanalyse anvendes OS-kurven censureret for behandlingsophør alene i den periode, hvor patienterne er i aktiv behandling med avapritinib. Efter behandlingsophør ændres patienternes risiko for at dø i løbet af 12 måneder til at følge OS-kurven for komparatoren, der er baseret på de justerede data (Figur 6, til højre). I ansøgers alternative scenarie, hvor OS-kurven uden censureringer for behandlingsophør fra NAVIGATOR anvendes, følger patienterne denne kurve og afledte ekstrapoleringer gennem hele modelforløbet.

For komparatorarmen anvender ansøger de justerede OS-data fra BLU-285-1002 (se afsnit 2.4.1), men ansøger har inkluderet muligheden for, at man i stedet kan anvende de ujusterede data fra BLU-285-1002 eller data fra et tidligere registerstudie, der indeholder data fra 32 patienter med PDGFRA-D842V-mutation behandlet med imatinib i 1. linje (Cassier et al.) [4].

#### **Medicinerådets vurdering af overlevelsesdata i ansøgers hovedanalyse og alternativt scenarie**

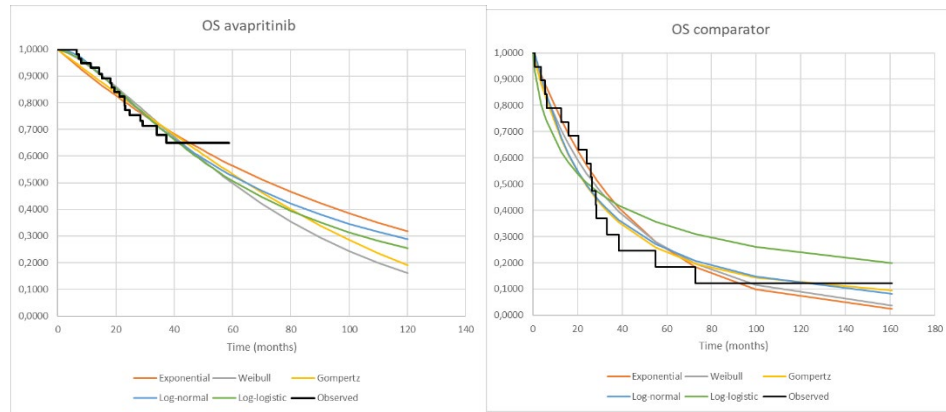
Medicinerådet vurderer, at ansøgers hovedanalyse ikke er plausibel. Med kun ét observeret dødsfald vil man i praksis antage, at patienter i behandling med avapritinib stort set ikke dør, hvilket er i uoverensstemmelse med de kliniske data. Samtidig kan der ikke ekstrapoleres meningsfuldt pba. OS-data med kun ét dødsfald. Medicinerådet anvender derfor i stedet ansøgers alternative scenarie, hvor OS-kurven fra NAVIGATOR uden censurering for behandlingsophør (Figur 5, til højre) bruges til at modellere overlevelsen for patienterne behandlet med avapritinib i hele modellens tidshorisont.

For komparator anvender Medicinerådet de ujusterede data fra BLU-285-1002 for at sikre konsistens med den kliniske vurdering (se afsnit 2.4.1). Medicinerådet udfører en følsomhedsanalyse, hvor overlevelsen ekstrapoleres ud fra det alternative registerstudie (Cassier et al.), for at belyse betydningen af usikkerheden om overlevelsen i komparatorarmen.



### Ekstrapolering af de valgte overlevelsedata

Ansøger har udført ekstrapolationer vha. eksponentiel, Weibull-, log-normal, log-logistisk og Gompertz-funktion for avapritinib. De ekstrapolerede kurver og tilhørende Kaplan-Meier-data ses i Figur 6, til venstre.



**Figur 6. Til venstre: Kaplan-Meier-data fra NAVIGATOR ('all doses'-populationen) uden censurering for behandlingsophør. Til højre: Kaplan-Meier-data fra den ujusterede analyse af BLU-285-1002. I begge figurer vises Kaplan-Meier-kurverne (sort), ekstrapolerede kurver pba. eksponentiel funktion (orange), Weibull-funktion (grå), Gompertz-funktion (gul), log-normal funktion (blå) og log-logistisk funktion (grøn). Kurverne er vist indtil 10 år, selvom modellens tidshorisont er 40 år.**

Ansøger har ikke valgt en funktion, som den bedst egnede til at ekstrapolere data for interventions- eller komparatorarmen, eller beskrevet ekstrapolationerne i detaljer, da ingen af Kaplan-Meier-kurverne afspejler ansøgers hovedanalyse. Ansøger har udført de samme ekstrapolationer for de ujusterede data fra BLU-285-1002 (Figur 6, til højre). Heller ikke her har ansøger valgt en funktion som den bedst egnede, da ansøger alene har taget udgangspunkt i ekstrapolationer fra de justerede overlevelsedata fra BLU-285-1002.

### Medicinrådets vurdering af de ekstrapolerede OS-kurver

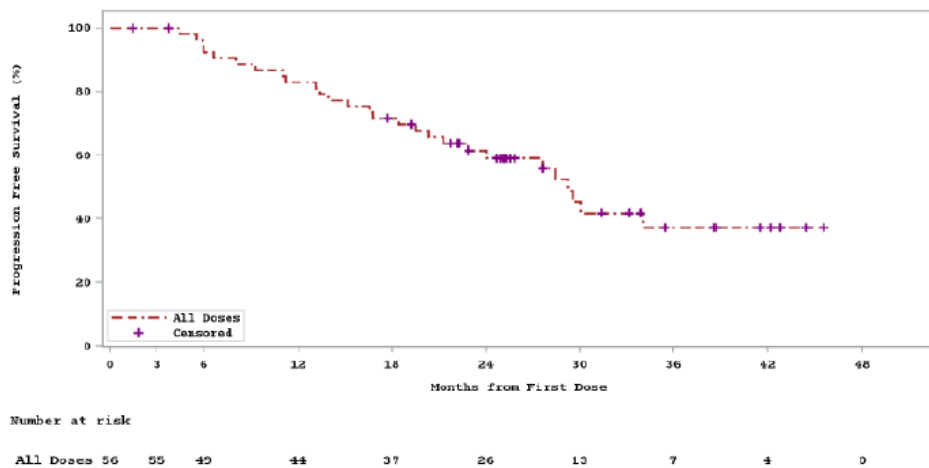
Medicinrådet vurderer, at den forventede overlevelse ved behandling med avapritinib bedst ekstrapoleres pba. den log-logistiske funktion. Ingen af funktionerne adskiller sig fra hinanden af betydende grad ift. statistisk fit til de observerede overlevelsedata. Den væsentligste forskel mellem funktionerne er i ekstrapoleringen af langtidsoverlevelsen (> 10 år), hvor Gompertz- og Weibull-funktionerne estimerer væsentlig lavere overlevelse end de øvrige funktioner. Langtidsoverlevelsedata ved 1. linjebehandling af metastatisk GIST med imatinib viser, at gruppen som helhed kan opnå en 10-årsoverlevelse på ca. 20 % [7]. Medicinrådet vurderer, at det er realistisk, at patienter med GIST og PDGFRA-D842V-mutation kan opnå en sammenlignelig eller lidt bedre langtidsoverlevelse baseret på de foreløbige data fra NAVIGATOR, hvor de observerede overlevelsesserater konsekvent er lidt højere, og hvor både ORR og PFS er væsentlig højere end ved imatinib (se afsnit 2.4.3, 2.4.4 og 2.4.5). Ved brug af den log-logistiske funktion ekstrapoleres en median overlevelse på 5,2 år og en 10-års OS-rate på 26 %, hvilket ikke er urealistisk, jf. ovenstående argumentation.



For komparatorarmen vælger Medicinrådet at ekstrapolere overlevelsen vha. Weibull-funktionen. Medicinrådet vurderer, at der ikke er nogen af funktionerne, der udviser et betydende bedre statistisk fit end de andre, og derfor kan statistisk fit ikke bruges som argumentation. De observerede kliniske data med en 10-års OS-rate på knap 12 % viser, at enkelte patienter kan være langtidsoverlevende, selvom de ikke modtager en effektiv antineoplastisk behandling. Derfor vurderer Medicinrådet, at det ikke er plausibelt at anvende funktioner, der ekstrapolerer en væsentlig lavere 10-års OS-rate end de observerede data. Ved brug af Weibull-funktionen ekstrapoleres en 10-års OS-rate på ca. 8 % og en median overlevelse på ca. 2,2 år, hvilket ikke er urealistisk ift. patienternes prognose.

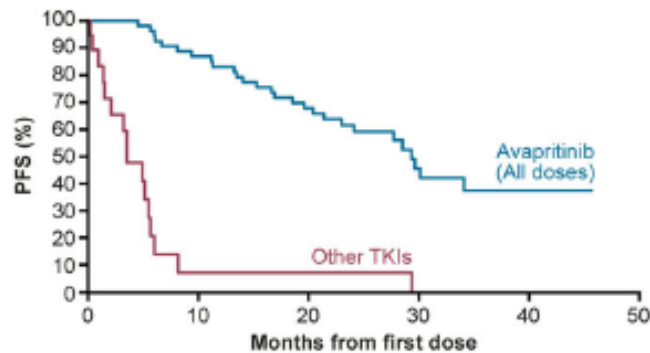
#### 2.4.4 Progressionsfri overlevelse

I NAVIGATOR er PFS opgjort ved et data cut-off i marts 2020 (median opfølgningstid på 25,2 måneder). Kaplan-Meier-kurven er vist nedenfor.



**Figur 7. Progressionsfri overlevelse ved behandling med avapritinib baseret på 'all doses'-populationen i NAVIGATOR (n=56), median opfølgningstid = 25,2 måneder. Figuren stammer fra ansøgningen.**

Median PFS var 29,2 måneder (95 % CI: 22,9 måneder; ikke nået). Data fra den unjusterede indirekte sammenligning ses nedenfor.



Figur 8. Kaplan-Meier-kurver, der viser progressionsfri overlevelse for avapritinib (blå) og andre tyrosinkinasehæmmere (rød) baseret på de ujusterede data fra NAVIGATOR (n=56) og BLU-285-1002 (n=19). Figuren er modificeret fra [12].

Median PFS for avapritinib var hhv. 29,2 måneder over for 3,4 måneder i den indirekte sammenligning (statistisk signifikant forskel).

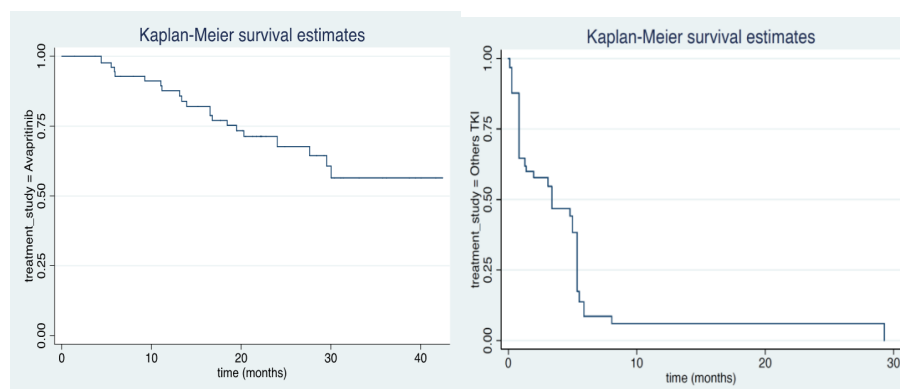
#### Medicinrådets vurdering af progressionsfri overlevelse

Median PFS ved behandling med avapritinib var væsentlig længere (29 måneder), end Medicinrådet forventer ved de tilgængelige alternativer i dansk klinisk praksis, hvilket også kommer til udtryk i den indirekte sammenligning, hvor forskellen i median PFS er ca. 26 måneder.

#### Ekstrapolering af progressionsfri overlevelse til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

##### Data for progressionsfri overlevelse i ansøgers hovedanalyse

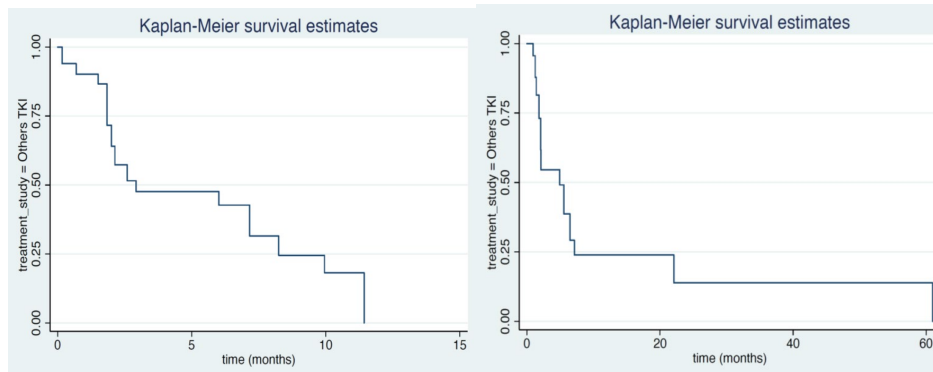
Ansøger anvender PFS-data fra den justerede indirekte sammenligning til at modellere tiden i det første progressionsfri stadie for intervention og komparator. Ansøger har censureret data ved dødsfald, så kurverne alene viser progressionsevents (Figur 9).



Figur 9. Kaplan-Meier-kurver for progressionsfri overlevelse ved 1. linjebehandling med avapritinib (til venstre) og komparator (til højre). Data for avapritinib stammer fra NAVIGATOR ('all doses'-populationen), mens data for komparator er fra ansøgers ujusterede analyse af BLU-285-1002. Begge kurver er censureret for dødsfald, så kurverne kun afspejler progressionsevents.



Ansøger anvender herefter data fra hhv. 2. og 3. behandlingslinje i BLU-285-1002 til at modellere PFS ved 2. og 3. linjebehandling i modellen, uagtet om patienterne modtog avapritinib eller komparator i 1. linje. Data for 2. og 3. linjebehandling ses nedenfor (Figur 10).



**Figur 10. Kaplan-Meier-kurver for progressionsfri overlevelse ved 2. linjebehandling (til venstre) og 3. linjebehandling (til højre) med tyrosinkinasehæmmer i BLU-285-1002**

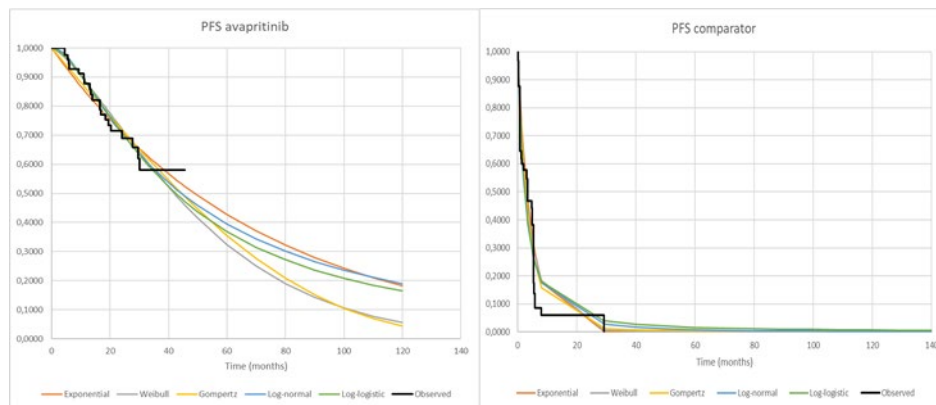
#### **Medicinerådets vurdering af data for progressionsfri overlevelse i ansøgers hovedanalyse**

Medicinerådet anvender samme datagrundlag som ansøger til at modellere PFS, bortset fra at PFS fra den ujusterede indirekte sammenligning anvendes. Medicinerådet bemærker, at modellering af PFS for hhv. 2. og 3. linjebehandling har minimal betydning for resultaterne, da interventions- og komparatorarmen modelleres ud fra samme data. Derfor præsenteres der ikke ekstrapoleringskurver for disse. I stedet vælger Medicinerådet at følge ansøgers hovedanalyse ift. PFS for 2. og 3. linjebehandling. I modsætning til analyserne for overlevelse har ansøgers justering af data i den indirekte sammenligning minimal betydning for kurvernes forløb.

#### **Ekstrapolering af de valgte progressionsfri overlevelsesdata**

Ansøger har udført ekstrapolationer vha. eksponentiel, Weibull-, log-normal, log-logistisk og Gompertz-funktion på alle de valgte kurver. De ekstrapolerede kurver og tilhørende Kaplan-Meier-data for 1. linjebehandlingen med hhv. avapritinib og komparator ses i Figur 11.





**Figur 11.** Til venstre: Kaplan-Meier-data fra NAVIGATOR (*'all doses'*-populationen) censureret for dødsfald. Til højre: Kaplan-Meier-data fra den justerede analyse af BLU-285-1002 censureret for dødsfald. I begge figurer vises Kaplan-Meier-kurverne (sort), ekstrapolerede kurver pba. eksponentiel funktion (orange), Weibull-funktion (grå), Gompertz-funktion (gul), log-normal funktion (blå) og log-logistisk funktion (grøn). Kurverne er vist indtil 120 måneder (10 år), selvom modellens tidshorisont er 40 år.

Ansøger har valgt Weibull-funktionen til at ekstrapolere PFS for både avapritinib og komparator. Argumentationen er i begge tilfælde, at Weibull-funktionen giver det bedste statistiske fit og det bedste visuelle fit med Kaplan-Meier-data.

For avapritinib anvender Medicinrådet den log-logistiske funktion til at ekstrapolere PFS-data. Ingen af funktionerne adskiller sig fra hinanden af betydende grad ift. statistisk fit til de observerede overlevelsedata. Den væsentligste forskel mellem funktionerne er i ekstrapoleringen af langtids-progressionsfri patienter (> 10 år), hvor Gompertz- og Weibull-funktionerne estimerer væsentligt lavere værdier end de øvrige funktioner. Langtids-PFS-data ved 1. linjebehandling af metastatisk GIST med imatinib viser, at gruppen som helhed kan opnå en 10-års PFS på ca. 10 % [7]. Medicinrådet vurderer, at det er realistisk, at patienter med GIST og PDGFRA-D842V-mutation kan opnå en sammenlignelig eller lidt bedre langtids-PFS-rate baseret på de foreløbige data fra NAVIGATOR. Ved brug af den log-logistiske funktion ekstrapoleres en median PFS på 3,6 år og en 10-års PFS-rate på 17 %, hvilket ikke er urealistisk, jf. ovenstående argumentation. For komparatorarmen er der minimal forskel mellem ekstrapoleringsfunktionerne, da alle patienter er progredierede i opfølgingsperioden. Derfor anvender Medicinrådet ansøgers valg af Weibull-funktionen.



#### 2.4.5 Objektiv responsrate for avapritinib

Den samlede objektive responsrate var 51 ud af 56 patienter, svarende til 91,1 % (95 % CI: 80,4 %; 97,0 %). Ud af de 51 patienter med respons havde 7 patienter komplet respons (100 % tumorreduktion), og 44 patienter havde partielt respons ( $\geq 30$  % tumorreduktion). De resterende 5 havde stabil sygdom som bedste scanningsresultat.

Ansøger har ikke foretaget en sammenligning med komparator for effektmålet, og effektmålet anvendes ikke i den sundhedsøkonomiske analyse.

#### Medicinrådets vurdering af objektiv responsrate

Den objektive responsrate ved behandling med avapritinib er markant, da dette er en tumortype, der ellers ikke responderer på behandling med de godkendte tyrosinkinasehæmmere [4]. ORR er også væsentlig højere, end patienter med metastatisk GIST samlet set opnår med imatinib (ca. 60 %). Dertil kommer, at andelen af komplette respondere er højere (13 % ved avapritinib til GIST med PDGFRA-D842V over for ca. 7 % ved imatinib til metastatisk GIST samlet set).

### 2.5 Sammenligning af sikkerhed

Ansøger har indsendt sikkerhedsdata for avapritinib for både effektpopulationerne (300/400 mg og 'all doses') og for den samlede sikkerhedspopulation i NAVIGATOR (n=250). Medicinrådet tager udgangspunkt i effektpopulationen ('all doses'), når data fra denne er tilgængelige, på trods af at denne indeholder væsentlig færre patienter end sikkerhedspopulationen. Til gengæld er eksponeringstiden væsentlig længere i effektpopulationen, hvor den mediane behandlingstid er 23,2 måneder ift. 6,6 måneder i sikkerhedspopulationen. Nogle af sikkerhedsopgørelserne er kun tilgængelige for den samlede sikkerhedspopulation (andelen, der dosisreduceres, ophører med behandling eller dør som følge af en uønsket hændelse).

Andelen af patienter, der oplevede uønskede hændelser (både alvorlige og ikke alvorlige), er vist i Tabel 8, mens alle alvorlige uønskede hændelser, der forekom hos minimum 3 % af patienterne, er vist i Tabel 9. Endelig forekom der en række uønskede hændelser, som EMA har særlig opmærksom på. Disse fremgår af Tabel 10.

**Tabel 8. Opgørelser over andel patienter, der oplevede uønskede hændelser, alvorlige uønskede hændelser og andel patienter, der ophørte med behandling i effektpopulationen ('all doses') og sikkerhedspopulationen**

	Avapritinib 'all doses'-population (n=56)	Avapritinib sikkerhedspopulation (n=250)
Andel, der oplever minimum 1 uønsket hændelse	95 %	100 %
Andel, der oplever minimum 1 alvorlig uønsket hændelse	84 %	66 %



	Avapritinib 'all doses'-population (n=56)	Avapritinib sikkerhedspopulation (n=250)
Andel, der oplever minimum 1 uønsket hændelse af grad 3-4	95 %	80 %
Andel, der får reduceret dosis	Ikke angivet	55 %
Andel, der ophører behandling grundet en uønsket hændelse	Ikke angivet	28 %
Andel, der dør grundet en uønsket hændelse	Ikke angivet	14 %

Dødsfald som følge af en uønsket hændelse er kun opgjort i sikkerhedspopulationen. Heri var der 35 dødsfald (14 %). Årsagerne til disse var sygdomsprogression (16), generel fysisk forringelse (6), sepsis (3), blødning fra tumoren (3), mavesmerter (1), hyperbilirubinæmi (1), respiratorisk svigt (1), leversvigt (1), hjertesvigt (1), metastatisk neoplasme (1) og skizofreni (1). Ingen af dødsfaldene blev vurderet af investigator til at være relateret til behandlingen med avapritinib.

**Tabel 9. Alvorlige uønskede hændelser med en frekvens på minimum 3 % i effektpopulationen ('all doses')**

Alvorlig uønsket hændelse	Avapritinib 'all doses'-population (n=56)
Anæmi	13 %
Sygdomsprogression	7 %
Gastroenteritis	5 %
Gastrointestinal blødning	5 %
Væske i lungerne	5 %
Colitis	4 %
Blødning fra ventriklen	4 %
Melæna	4 %
Pneumoni	4 %
Aspirationspneumoni	4 %
Infektion i øvre luftveje	4 %
Urinvejsinfektion	4 %



**Tabel 10. Uønskede hændelser med særlig opmærksomhed ifølge EMA i effektpopulationen ('all doses') og sikkerhedspopulationen**

Uønskede hændelser med særlig opmærksomhed	Avapritinib 'all doses'-population (n=56)	Avapritinib sikkerhedspopulation (n=250)
Kognitiv påvirkning, herunder:	Ikke angivet	46 %
Nedsat hukommelse	43 %	33 %
Kognitiv forstyrrelse	14 %	12 %
Konfus	16 %	7 %
Encefalopati	0 %	2 %
Intrakranielle blødninger ('bleedings'), herunder:	Ikke angivet	3 %
Cerebral blødning	4 %	1 %
Subdural hæmatom	0 %	1 %
Intrakraniel blødning ('haemorrhage')	0 %	1 %

Størstedelen af de kognitive uønskede hændelser var milde (grad 1). Ca. 13 % af patienterne oplevede kognitiv påvirkning af grad 2-3, og ca. 3 % oplevede en hændelse, der blev kategoriseret som alvorlig. De patienter, der oplevede kognitiv påvirkning af grad 2-3, oplevede generelt en forbedring ved pausering eller dosisreduktion, og den mediane tid til forbedring til grad  $\leq 1$  var ca. 13 uger. Det er ikke angivet, om den kognitive påvirkning var reversibel for alle patienter, men kun 2 % af patienterne ophørte permanent med behandlingen grundet kognitiv påvirkning.

Ca. 3 % af patienterne oplevede intrakranielle blødninger. Disse blev karakteriseret som alvorlige i de fleste tilfælde og medførte permanent behandlingsophør. Det er fremhævet i produktresumeeet, at risikoen for at opleve intrakranielle blødninger skal overvejes nøje for patienter, der kan have forhøjet risiko for at få intrakranielle blødninger. Desuden skal patienter, der udviser tegn på mulig intrakraniel blødning (svær hovedpine, synsforstyrrelse, dødsghed m.m.), pausere behandlingen omgående og søge læge. Ved påvist intrakraniel blødning uanset grad skal behandlingen med avapritinib ophøre permanent [10].

#### **Medicinrådets vurdering af sikkerhed**

Medicinrådet vurderer, at sikkerheden af avapritinib skal overvejes nøje hos den enkelte patient inden eventuel behandlingsstart. Avapritinib er forbundet med mange alvorlige uønskede hændelser, og patienten skal således være i god almen tilstand for at tåle



behandlingen. Derudover er det vigtigt, at der er særlig opmærksomhed på patienter med forhøjet risiko for intrakraniell blødning eller kognitiv påvirkning (eksempelvis patienter med psykiatrisk sygdom). Medicinrådet bemærker særligt, at næsten halvdelen af patienterne i behandling med avapritinib oplevede en kognitiv bivirkning. Dette kan have stor indflydelse på patienten, selvom hændelsen ikke karakteriseres som alvorlig. Endelig bemærker Medicinrådet, at næsten 1/3 af patienterne måtte ophøre behandlingen grundet uønskede hændelser, og halvdelen af patienterne fik reduceret dosis. Dette understreger, at behandlingen med avapritinib medfører markante bivirkninger, som kan påvirke den enkelte patient negativt.

## 2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Den væsentligste usikkerhed i vurderingen er, at data for avapritinib stammer fra et ukontrolleret studie. Derved er der stor risiko for bias i sammenligningen af effektdata med komparator. Samtidig er der meget få tilgængelige data om komparatorer for patienter med PDGFRA-D842V-mutation, hvilket øger usikkerheden af den indirekte sammenligning. Den indirekte sammenligning er desuden usikker, da den er uforankret, og da der ikke er information om baselinedistributionen af ECOG-PS i studiet, der anvendes til at estimere effekten af komparator. Dette er væsentligt, da ECOG-PS udgør en prognostisk faktor, hvor højere PS er associeret med en kortere overlevelse. Når denne information ikke er tilgængelig, kan Medicinrådet ikke vurdere, om ansøgers justeringer i den indirekte sammenligning medfører mere eller mindre sammenlignelige studiepopulationer. Derfor ser Medicinrådet bort fra ansøgers justerede sammenligning, men dette ændrer ikke ved, at det også er usikkert at anvende den ujusterede sammenligning.

# 3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med avapritinib sammenlignet med BSC for patienter med inoperabel eller metastatisk GIST og PDGFRA-D842V-mutation. Analysen er baseret på en ujusteret sammenligning af data for avapritinib fra NAVIGATOR (*'all doses'*-populationen) med data fra BLU-285-1002 for patienter med PDGFRA-D842V-mutation, som alle havde modtaget imatinib i 1. linje og evt. yderligere behandlingslinjer (se afsnit 2.4.1).

## 3.1 Analyseperspektiv

Ansøger har anvendt et begrænset samfundsperspektiv. Den sundhedsøkonomiske model anvender en tidshorisont på 40 år, svarende til livstidshorisont. Gennemsnitsalderen ved modellens start er 61,7 år baseret på gennemsnitsalderen i NAVIGATOR. Omkostninger og sundhedsgevinster er diskonteret med 3,5 % for hele tidshorisonten.

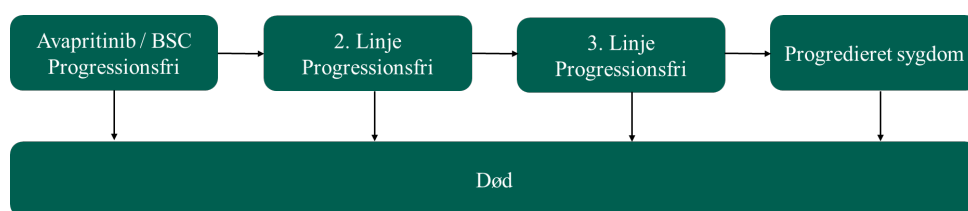


## Medicinerådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang.

### 3.2 Model

Ansøger har anvendt en Markov-model til at estimere inkrementelle QALYs og omkostninger ved anvendelse af avapritinib sammenlignet med patienter, som modtager standardbehandling, hvilket i modellen svarer til forskellige typer af tyrosinkinasehæmmere, hovedsageligt imatinib, sunitinib og BSC. Modellen har en cykluslængde på 1 måned, og der anvendes *half cycle correction*. Modellen består af helbredsstadier som skitseret i Figur 12.



**Figur 12. Illustration af den sundhedsøkonomiske model**

I ansøgers model er den overordnede Markov-model delt i to spor afhængigt af, om patienterne modtager avapritinib eller komparator i 1. linje. Den eneste forskel mellem de efterfølgende helbredsstadier i de to spor er, at der kan tilskrives udgifter til hhv. sunitinib og regorafenib i 2. og 3. linje for komparatorarmen, mens disse ikke kan tilskrives 2. og 3. linje for avapritinib. Medicinerådet anvender ikke omkostninger til behandling med sunitinib og regorafenib i den sundhedsøkonomiske model, og derfor er modellens to spor slået sammen til ét for overskuelighedens skyld. Hvert stadie i modellen tilskrives en stadiespecifik nytteværdi (se afsnit 3.3).

I modellen behandles patienterne i 1. linje med enten avapritinib eller BSC. BSC kan i ansøgers model udgøres af enten imatinib for en del af patienterne eller ingen behandling. Ved sygdomsprogression overgår patienterne til stadiet '2. linje progressionsfri', hvilket er baseret på behandlingsalgoritmen for patienter uden PDGFRA-D842V-mutation (2. linje sunitinib, afsnit 1.4). Ved næste sygdomsprogression overgår patienterne til '3. linje progressionsfri', igen baseret på behandlingsalgoritmen for patienter uden PDGFRA-D842V-mutation (3. linje regorafenib, afsnit 1.4), hvorfra patienterne ved yderligere progression overgår til 'progredieret sygdom'. Patienterne kan overgå til det absorberende stadie 'død' fra alle andre helbredsstadier, men de kan ikke gå tilbage til tidligere behandlingsstadier efter progression.

Transitions sandsynlighederne for progression mellem modellens stadier er baseret på ekstrapolationer pba. PFS-data fra NAVIGATOR og BLU-285-1002 som angivet i Tabel 11.



**Tabel 11. Oversigt over datagrundlag til at estimere transitionssandsynligheden mellem modellens stadier**

Progression fra stadie x til stadie y	Datagrundlag	Henvisning
1. linje avapritinib til 2. linje progressionsfri	PFS-data for avapritinib fra NAVIGATOR ('all doses'-population)	Afsnit 2.4.4
1. linje BSC til 2. linje progressionsfri	1. linje PFS med imatinib fra BLU-285-1002	Afsnit 2.4.4
2. linje progressionsfri til 3. linje progressionsfri	PFS for 2. linjebehandling fra BLU-285-1002	Afsnit 2.4.4
3. linje progressionsfri til progredieret sygdom	PFS for 3. linjebehandling fra BLU-285-1002	Afsnit 2.4.4
Transition til død fra alle stadier for patienter behandlet med avapritinib	OS-data for avapritinib fra NAVIGATOR ('all doses'-population)	Afsnit 2.4.3
Transition til død fra alle stadier for patienter behandlet med BSC	OS-data for imatinib 1. linjebehandling fra BLU-285-1002	Afsnit 2.4.3

#### Medicinrådets vurdering af model

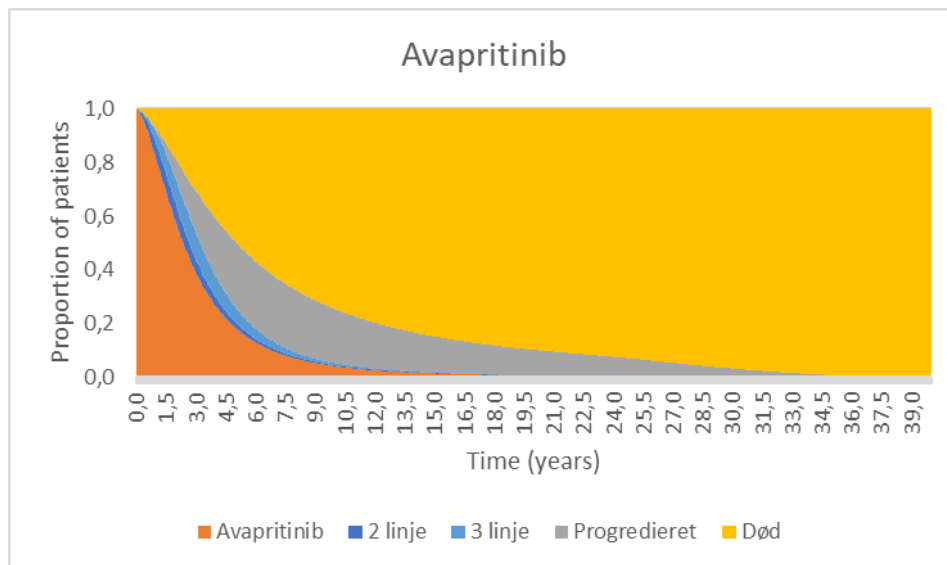
Strukturen af den sundhedsøkonomiske model er unødigt kompliceret og reflekterer ikke dansk klinisk praksis, da patienter med PDGFRA-D842V-mutation ikke modtager behandling med de godkendte tyrosinkinasehæmmere i hverken 1., 2. eller 3. behandlingslinje. Medicinrådet anvender dog ansøgers model, da de ekstra modelstadier har minimal betydning for analysens resultater. Denne vurdering beror på, at modelstadiene er modelleret på samme måde i begge behandlingsarme, både ift. nytteværdi, sandsynlighed for progression til næste stadie og omkostninger i modelstadiet.

Den væsentligste usikkerhed i den sundhedsøkonomiske model er den estimerede overlevelse for både avapritinib og BSC, som er gennemgået tidligere (se afsnit 2.4.3), samt antagelser om nytteværdierne i de forskellige helbredsstadier (se afsnit 3.3).

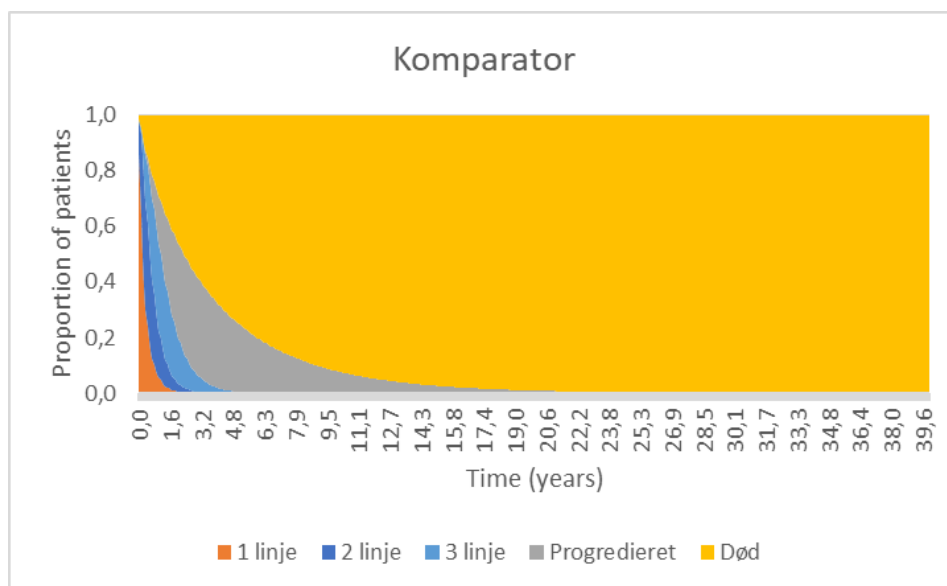
Patienternes samlede tid i de enkelte modelstadier med Medicinrådets foretrukne antagelser ses i Tabel 12 og er illustreret for avapritinib og BSC i hhv. Figur 13 og Figur 14.

**Tabel 12. Modelleret gennemsnitlig varighed af modelstadiene og samlet tid i live (ikke-diskonterede tal)**

	Progressionsfri 1. linje	Progressionsfri 2. linje	Progressionsfri 3. linje	Progredieret sygdom	Leveår i alt
Avapritinib	3,31 år	0,29 år	0,50 år	3,91 år	8,01 år
'Best supportive care'	0,33 år	0,40 år	0,60 år	2,38 år	3,71 år



Figur 13. Grafisk illustration af patienternes fordeling i stadier over modellens tidshorisont ved behandling med avapritinib



Figur 14. Grafisk illustration af patienternes fordeling i stadier over modellens tidshorisont ved behandling med komparator

### 3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

Der er ikke indsamlet data for helbredsrelateret livskvalitet i hverken NAVIGATOR eller BLU-285-1002. Ansøger har i sin hovedanalyse i stedet baseret nytteværdierne i de forskellige helbredsstadier på en blanding af publicerede nytteværdier fra tidligere NICE-vurderinger og EQ-5D-5L-data fra et randomiseret klinisk studie af avapritinib over for regorafenib til patienter med metastatisk GIST, hovedsageligt uden PDGFRA-D842V-mutation omregnet vha. engelske præferencevægte (VOYAGER, se afsnit 2.1). Desuden har ansøger udført en scenarieanalyse, hvor nytteværdierne er baseret på danske





populationsværdier samt på EQ-5D-5L-data fra VOYAGER omregnet vha. danske præferencevægte. De tilgængelige data er opsummeret i Tabel 13.

**Tabel 13. Oversigt over nytteværdier tilknyttet helbredsstadierne i ansøgers hovedanalyse og i et alternativt scenarie**

Helbredsstadie	Nytteværdi (std.afv.)	Datagrundlag til at udlede nytteværdi	Kilde
Ansøgers hovedanalyse			
Avapritinib/BSC progressionsfri	0,935 (0,094)	ECOG-performance score for progressionsfri patienter fra et klinisk fase II-studie af imatinib til behandling af metastatisk GIST (B2222 [17]) omregnet til en nytteværdi pba. input fra 3 klinikere udført i forbindelse med en vurdering af imatinib i NICE.	NICE-vurdering af imatinib til metastatisk GIST [18]
2. linje progressionsfri	0,781 (0,078)	EQ-5D-data indsamlet i et fase III-studie af sunitinib over for placebo (A6181004, [19]) til behandling af GIST efter progression på imatinib. EQ-5D-data fra placeboarmen er anvendt til at beregne nytteværdien ud fra engelske præferencevægte.	NICE-vurdering af sunitinib til metastatisk GIST [20]
3. linje progressionsfri	0,782 (0,078)	EQ-5D-5L-data indsamlet ved baseline i VOYAGER for patienter i 3. linjebehandling randomiseret til enten avapritinib eller regorafenib (se afsnit 2.1). Nytteværdien er udregnet vha. engelske præferencevægte.	VOYAGER [14]
Progredieret sygdom	0,727 (0,073)	EQ-5D-5L-data indsamlet ved baseline i VOYAGER for patienter i 4. linjebehandling randomiseret til enten avapritinib eller regorafenib (se afsnit 2.1). Nytteværdien er udregnet vha. engelske præferencevægte.	VOYAGER [14]
Ansøgers alternative scenarie			
Avapritinib/BSC progressionsfri	0,832 (0,002)	Den gennemsnitlige nytteværdi for den danske befolkning i alderen 65-74 år målt ved EQ-5D-3L.	Hvidberg 2023 [21]



Helbredsstadie	Nytteværdi (std.afv.)	Datagrundlag til at udlede nytteværdi	Kilde
2. linje progressionsfri	0,781 (0,078)	Samme værdi som i ansøgers hovedanalyse.	NICE-vurdering af sunitinib til metastatisk GIST [20]
3. linje progressionsfri	0,849	Samme EQ-5D-5L-data som i hovedanalysen, men udregnet vha. danske præferencevægte.	VOYAGER [14]
Progredieret sygdom	0,807		

I ansøgers hovedanalyse estimeres en nytteværdi for progressionsfri patienter i 1. linje på 0,935 pba. en tidligere vurdering af imatinib til behandling af metastatisk GIST foretaget af NICE i 2003 [18]. Nyttværdien i NICE-vurderingen er udledt pba. rapporteret ECOG-performance status for patienterne i et klinisk studie af imatinib, hvor baselinefordelingen af patienterne var PS-0: 42 %, PS-1: 39 %, PS-2: 18 % og PS-3: 1 % [17]. ECOG-performance score for patienterne blev omregnet til en nytteværdi pba. input fra 3 klinikere, som blev bedt om at mappe ECOG-performance score til EQ-5D [18]. Der foreligger ingen detaljer om denne mapping i hverken ansøgers gennemgang af modellen eller i NICEs vurdering.

De øvrige nytteværdier i ansøgers hovedanalyse er baseret på EQ-5D-data indsamlet i kliniske studier. For 2. linjebehandling har ansøger ikke haft adgang til de underliggende EQ-5D-data, men anvender nytteværdier baseret på engelske præferencevægte fremkommet i en NICE-vurdering af sunitinib efter progression på imatinib [20]. Da ansøger ikke har adgang til de underliggende data, har det ikke været muligt at udregne nytteværdi vha. danske præferencevægte. For 3. linjebehandling og progredieret sygdom har ansøger anvendt EQ-5D-5L-data indsamlet i VOYAGER-studiet. Ansøger argumenterer for, at andelen af manglende besvarelser er meget høj for patienter med progredieret sygdom. Derfor anvender ansøger kun besvarelser ved baseline til at estimere nytteværdierne. Ansøger antager, at besvarelserne fra patienter med 2 tidligere behandlingslinjer (både avapritinib- og regorafenib-armen) kan anvendes til at estimere nytteværdien for patienter i stadiet 3. linjebehandling, hvorimod besvarelserne fra patienterne med 3 tidligere behandlinger kan anvendes til at estimere nytteværdien for patienter i stadiet progredieret sygdom. Ansøger udregner nytteværdierne vha. engelske præferencevægte for at følge samme metode som ved 1. og 2. linjebehandling.

Ansøger angiver, at NICE i en nylig vurdering af avapritinib fandt, at nytteværdien i hovedanalysen ved 1. linjebehandling (0,935) ikke var plausibel, og at der i stedet kunne benyttes en generel aldersrelateret nytteværdi til dette stadie. Ansøger har derfor lavet et alternativt scenarie i modellen, hvor nytteværdien ved 1. linjebehandling er baseret på den danske baggrundsbefolkning i en aldersmatchet gruppe (0,832) [21]. Nyttværdierne for 3. linjebehandling og progredieret sygdom i det alternative scenarie er baseret på de samme EQ-5D-5L-data fra VOYAGER, men udregnet vha. danske præferencevægte i



stedet for de engelske. Nyttværdierne for 2. linjebehandling er ikke ændret i det alternative scenario, da ansøger ikke havde adgang til de underliggende data og derved ikke kunne omregne til nyttværdier baseret på danske præferencevægte.

Ansøger har valgt at udelade disutilities for bivirkninger, da disse er sparsomt dokumenteret. Ansøger har dog inkluderet en mulighed i modellen, hvor bivirkninger af grad 3-4 tilskrives en disutility.

#### **Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet**

Medicinrådet vurderer, at ansøgers hovedanalyse ikke er plausibel, da nyttværdien for patienter med metastatisk GIST ikke kan forventes at overstige nyttværdien for den generelle danske befolkning væsentligt. Samtidig fremhæver Medicinrådet, at ECOG-performance score ikke umiddelbart er et anvendeligt redskab til at estimere nyttværdi, og den omregning, der er foregået fra ECOG-performance score til nyttværdi, er ugenomskelig. Derfor vælger Medicinrådet at basere sin hovedanalyse på ansøgers alternative scenarie, hvor det i stedet antages, at patienter med nydiagnosticeret metastatisk GIST har en gennemsnitlig nyttværdi, der er sammenlignelig med den generelle danske aldersmatchede befolkning. Medicinrådet bemærker, at forskellene i nyttværdi mellem helbredsstadierne i ansøgers scenarieanalyse er meget små, og at Medicinrådet ville forvente et større fald ved progredieret sygdom. Medicinrådet bemærker, at dette kan skyldes, at nyttværdien for stadiet progredieret sygdom er baseret på baselineværdien for patienter, der skulle modtage 4. linjebehandling i VOYAGER-studiet, hvilket ikke er det samme, som patienter med progredieret sygdom uden yderligere behandlingsmuligheder. Det er derfor sandsynligt, at nyttværdien i dette modelstadium er overestimeret ved denne tilgang, men Medicinrådet har ikke adgang til mere plausible data. Samlet set vurderer Medicinrådet, at nyttværdierne i modellen er meget usikre, også ved brug af ansøgers alternative scenarie. Medicinrådet vurderer, at der er en væsentlig risiko for, at alle nyttværdier i modellen er overestimerede, men vurderer, at betydningen for resultatet er mindre, når ansøgers alternative scenarie anvendes, da forskellen mellem modelstadierne her er mindre end i ansøgers hovedanalyse. Medicinrådet ser bort fra disutilities ved bivirkninger i modellen. Det skyldes, at der ikke er tilstrækkelig dokumentation for de anvendte disutilities. Samtidig har de minimal betydning for analysens resultater.

## **3.4 Omkostninger**

Den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer lægemiddelomkostninger, bivirkningsomkostninger, patientomkostninger og sygdomsrelaterede omkostninger.

### **3.4.1 Lægemiddelomkostninger**

Lægemiddelomkostninger består i den sundhedsøkonomiske analyse af omkostninger til avapritinib og tyrosinkinasehæmmere. For komparatorarmen antager ansøger, at 20 % af patienterne behandles med imatinib i 1. linje, og at de resterende alene modtager 'best supportive care'. Ansøger begrundet dette med, at nogle patienter vil påbegynde behandling med imatinib inden resultatet af mutationsanalysen fra tumorvæv. Ansøger har anvendt AIP.



Dosering i den sundhedsøkonomiske model tager udgangspunkt i den anbefalede dosis på 300 mg. Ansøger antager en dosisintensitet på 87 % baseret på data fra NAVIGATOR. Ansøger har ikke indregnet spild af avapritinib i hovedanalysen, men muliggjort, at dette kan tilføjes i modellen.

#### Medicinerådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinerådet vurderer, at dosisintensitet af avapritinib skal være 100 %,

[REDACTED]

Desuden vurderer Medicinerådet, at der bør tages højde for spild, i de tilfælde hvor patienterne får reduceret dosis. I modellen indregnes dette som et ekstra forbrug på 1 pakke (30 tabletter) til den andel, der oplevede dosisreduktioner i NAVIGATOR (55 % af patienterne, se afsnit 2.5). Medicinerådet ekskluderer imatinib, sunitinib og regorafenib fra komparatorarmen, da disse ikke anvendes i dansk klinisk praksis (se afsnit 1.4). Endelig har Medicinerådet erstattet priserne i modellen SAIP oplyst fra Amgros (Tabel 14).

**Tabel 14. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinerådets hovedanalyse (januar 2024)**

Lægemiddel	Styrke	Pakning	AIP (DKK)	SAIP (DKK)	Kilde
Avapritinib	100 mg	30 tabletter	211.200	[REDACTED]	Amgros
	200 mg	30 tabletter	211.200	[REDACTED]	Amgros
	300 mg	30 tabletter	211.200	[REDACTED]	Amgros

#### 3.4.2 Bivirkningsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til behandling af bivirkninger associeret med avapritinib. Bivirkninger indgår ikke for komparatoren, da dette er BSC. Til at estimere omkostninger forbundet med bivirkninger har ansøger anvendt DRG-takster (Tabel 15). Bivirkningsfrekvenserne er baseret på de observerede uønskede hændelser af grad 3-4 i effektpopulationen ('all doses') i NAVIGATOR. Kun uønskede hændelser, der blev observeret i minimum 5 % af patienterne, er medtaget.

**Tabel 15. Omkostninger til bivirkninger anvendt i Medicinerådets/ansøgers hovedanalyse**

	DRG-kode	Enhedsomkostning/DRG-tarif	Frekvens i modellen i avapritinib-armen
Anæmi	16MA05	40.106 DKK	0,0151
Nedsat appetit	10MA04	20.850 DKK	0,0019
Diarré	06MA11	7.530 DKK	0,0031
Dyspnø	04MA23	21.632 DKK	0,0019
Forhøjet blodtryk	05MA11	17.304 DKK	0,0019
Hypokaliæmi	10MA06	26.368 DKK	0,0025



	DRG-kode	Enhedsomkostning/DRG-tarif	Frekvens i modellen i avapritinib-armen
Neutropeni	16MA03	38.209 DKK	0,0031
Pleural effusion	04MA09	36.350 DKK	0,0025
Hypokalcæmi	10MA02	39.158 DKK	0,0025
Clostridium difficile-infektion	16MA11	7.530 DKK	0,0019
Sygdomsprogression	06MA02	37.945 DKK	0,0019

#### Medicinerådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med bivirkninger. Medicinerådet bemærker, at omkostningerne til bivirkningshåndtering har minimal betydning for analysens resultat.

#### 3.4.3 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til besøg på hospitalet og inkluderer patientens effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 230 DKK pr. time og transportomkostninger på 140 DKK pr. besøg, jf. Medicinerådets værdisætning af enhedsomkostninger. Ansøgers antagelser vedr. patienternes tidsforbrug er præsenteret i Tabel 16. Da disse omkostninger har minimal betydning for analysens resultat, præsenterer Medicinerådet ikke antagelserne yderligere, men anvender disse i hovedanalysen. Antagelserne er baseret på NICE HTA GIST-vurdering samt kliniske ekspertudtalelser og er bekræftet i ansøgers ansøgning.

**Tabel 16. Patienters tidsforbrug i forbindelse med aktiviteter anvendt i Medicinerådets/ansøgers hovedanalyse**

Aktivitet	Tidsforbrug
Patienttid i forbindelse med ambulant konsultation, herunder blodprøve og leverfunktionstest	60 minutter pr. besøg
Patienttid i forbindelse med CT-skanning	60 minutter pr. besøg
Patienttid i forbindelse med MR-skanning	60 minutter pr. besøg

#### Medicinerådets vurdering af patientomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser til estimering af patientomkostninger.



### 3.4.4 Sygdomsrelaterede omkostninger

Sygdomsrelaterede omkostninger er estimeret af ansøger og består bl.a. af omkostninger til monitorering og enkeltstående indgreb ved sygdomsprogression (Tabel 17) og co-medicinering.

**Tabel 17. Sygdomsrelaterede omkostninger anvendt i ansøgers hovedanalyse**

Aktivitet	Frekvens	Patientandel (%)	Enhedsomkostning (DKK)	DRG-kode	Kilde
CT-skanning	PF Hver 3. uge	80 %	2.400	30PR06, < 12 timer	DRG 2023
	PS Hver 2,5 uge				
MR-skanning	PF Hver 5. uge	20 %	2.447	30PR02, < 12 timer	DRG 2023
	PS Hver 2,5 uge				
Komplet blodtal (CBC)	PF Hver 4. uge	100 %	21,63	Laboratorie-test	Takstkort, Laeger.dk
	PS Hver 2,5 uge				
Leverfunktionstest	PF Hver 4. uge	100 %	67	P-ASAT, P-ALAT, P-ALP, P-Bilirubin, P-GT	Labportal.rh.dk
	PS Hver 2,5 uge				
Ambulant konsultation	PF Hver 4. uge	25 %	147,85	Konsultation	Medicinrådets enhedsomkostninger
	PS Hver 2,5 uge	100 %			
Palliativ resektion	PF Engangsomkostning ved stadieskift	10 %	118.343	06MP10	DRG 2023
	PS Engangsomkostning ved stadieskift	15 %			
Palliative radioterapi	PF Engangsomkostning ved stadieskift	5 %	2.600	27MP04	DRG 2023
	PS Engangsomkostning ved stadieskift				

Forkortelser: DRG = diagnoserelateret gruppe. PF = progressionsfri. PS = progredieret sygdom. CT = computed tomography. MR = magnetisk resonans.

#### Medicinrådets vurdering af sygdomsrelaterede omkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang til sygdomsrelaterede omkostninger, men ekskluderer omkostningerne til co-medicinering, da det er usikkert, i hvilket omfang



dette bliver udleveret fra hospitalet eller købt af patienten selv. Samtidig er udgifterne til co-medicinering så lave, at de ikke har indflydelse på analysens resultat.

De samlede sygdomsrelaterede omkostninger i Medicinrådets analyse ses i Tabel 18. Medicinrådet bemærker, at sygdomsrelaterede omkostninger samlet set har minimal betydning for analysens resultat.

**Tabel 18. Samlede sygdomsrelaterede omkostninger i Medicinrådets hovedanalyse**

Modelstadie	Engangsomkostninger ved stadieskift (DKK)	Omkostninger pr. cyklus (DKK)
Progressionsfri inkl. 2. og 3. linjebehandling	11.964	808
Progredieret sygdom	17.881	1.071

### 3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse (se Tabel 19).

**Tabel 19. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse**

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
OS ved behandling med avapritinib	OS baseres på kurve censureret for behandlingsophør, indtil patienten ophører med behandling. Herefter overgås i løbet af 12 måneder til OS-kurve for komparator.	Ekstrapolering vha. log-log-funktion af OS-data pba. OS-kurven fra NAVIGATOR uden censurering for behandlingsophør	Afsnit 2.4.3
OS ved behandling med komparator	OS-data ekstrapoleres ved Weibull-funktion pba. justerede Kaplan-Meier-data fra BLU-285-1002.	OS-data ekstrapoleres ved Weibull-funktion pba. ujusterede Kaplan-Meier-data fra BLU-285-1002.	Afsnit 2.4.3
PFS ved behandling med avapritinib	PFS ekstrapoleres ved Weibull-funktion.	PFS ekstrapoleres ved log-log-funktion.	Afsnit 2.4.4
Doseringsintensitet	87 %	100 %	Afsnit 3.4.1
Nytteværdi, mens patienten behandles med avapritinib	0,934	0,832	Afsnit 3.3
Inkludering af spild, avapritinib	Nej	Ja, der indregnes spild af 1 pakke ved dosisreduktion (55 % af patienterne)	Afsnit 3.4.1



## 3.6 Resultater

### 3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

I Medicinrådets hovedanalyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient at være 2,46 QALY (2,75 leveår), mens de inkrementelle omkostninger pr. patient er ca. [redacted] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [redacted] DKK pr. vundet QALY. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 7,9 mio. DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 3,19 mio. DKK pr. vundet QALY. Resultaterne fra Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 20. Det er særligt lægemiddelomkostningerne til avapritinib og forventningen til forlænget overlevelse ved behandling med avapritinib, der driver analysens resultat.

**Tabel 20. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal**

	Avapritinib	'Best supportive care'	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[redacted]	0	[redacted]
Administrationsomkostninger	0	0	0
Sygdomsrelaterede omkostninger	88.618	59.552	29.066
Bivirkningsomkostninger	43.050	0	43.050
Efterfølgende behandling	0	0	0
Patientomkostninger	25.272	14.258	11.014
<b>Totale omkostninger</b>	<b>[redacted]</b>	<b>73.810</b>	<b>[redacted]</b>
Totale leveår	6,00	3,25	2,75
<b>Totale QALY</b>	<b>5,10</b>	<b>2,64</b>	<b>2,46</b>

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 2.863.273
	Beregnet med SAIP: [redacted]
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 3.191.032
	Beregnet med SAIP: [redacted]

### 3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

#### Deterministiske følsomhedsanalyser

I Tabel 21 fremgår Medicinrådets følsomhedsanalyser, som vurderes relevante for vurderingen. De usikkerhedselementer, der hovedsageligt påvirker analysens resultater, er usikkerhederne om den forventede overlevelse i både avapritinib- og komparatorarmen, der påvirker antallet af leveår, samt usikkerhed om





behandlingslængden med avapritinib, der påvirker de samlede omkostninger med avapritinib.

Betydningen af den forventede overlevelse i avapritinib-armen undersøges ved at variere valg af ekstrapolationsfunktion til at estimere langtidsoverlevelsen pba. OS-data fra NAVIGATOR. Medicinrådet vurderer, at det er tilstrækkeligt at undersøge betydningen af de ekstrapolationsfunktioner, der resulterer i hhv. kortest (Weibull) og længst (eksponentiel funktion) overlevelse. For komparatorarmen varierer Medicinrådet i stedet datagrundlaget for ekstrapolationen ved at anvende overlevelseskurven fra et andet registerstudie, da den væsentligste usikkerhed skyldes en grundlæggende usikker prognose for patientgruppen ([4]).

Data fra NAVIGATOR viser, at behandlingslængden med avapritinib næsten er identisk med tiden til progression. Derfor er behandlingslængden sat lig med PFS i den sundhedsøkonomiske model, og i følsomhedsanalyserne varierer valg af ekstrapolationsfunktion for PFS-data for at opnå forskellige behandlingslængder. Igen vurderer Medicinrådet, at det er tilstrækkeligt at undersøge betydningen af de ekstrapolationsfunktioner, der resulterer i hhv. kortest (Weibull) og længst (log-normal funktion) PFS.

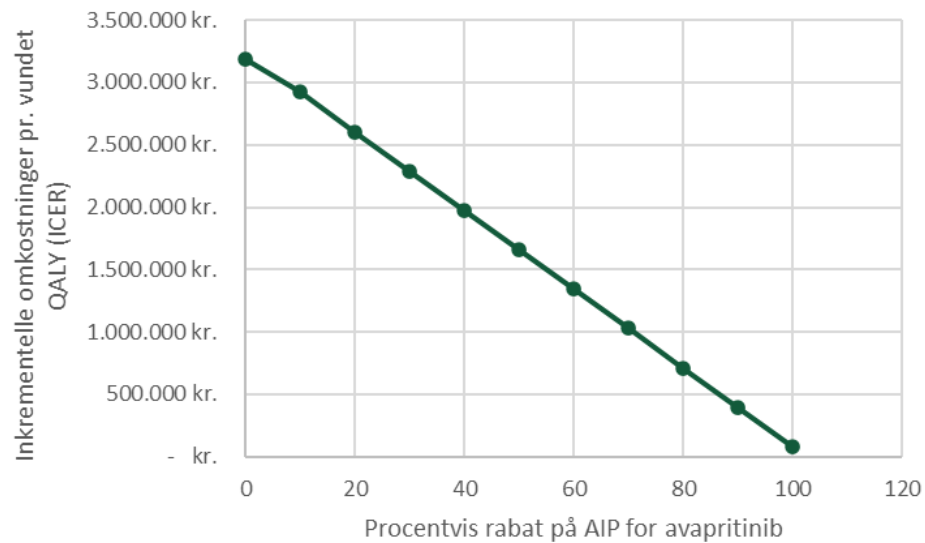
**Table 21. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK**

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen			2,46	■	■
OS af avapritinib	Ekstrapoleret ved Weibull-funktion i stedet for log-logistisk funktion	Funktion, der estimerer kortest overlevelse for avapritinib, da der er usikkerhed om, hvilken ekstrapolationsfunktion der er mest passende at anvende	1,57	■	■
OS af avapritinib	Ekstrapoleret ved eksponentiel funktion i stedet for log-logistisk funktion	Funktion, der estimerer længst overlevelse for avapritinib, da der er usikkerhed om, hvilken ekstrapolationsfunktion der er mest passende at anvende	2,80	■	■



Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
OS af komparator	Anvendelse af OS-data fra Cassier 2012 [4]	Usikkert, om BLU-285-1002-data repræsenterer OS for komparator. Cassier 2012 giver en alternativ Kaplan-Meier-kurve for patienter med PDGFRA-D842V til at basere ekstrapolationerne på.	3,30	■	■
PFS/behandlingsvarighed for avapritinib	Ekstrapoleret ved Weibull-funktion i stedet for log-logistisk funktion	Funktion, der estimerer kortest behandlingsvarighed	2,46	■	■
PFS/behandlingsvarighed for avapritinib	Ekstrapoleret ved log-normal funktion i stedet for log-logistisk funktion	Funktion, der estimerer længst behandlingsvarighed	2,46	■	■

Kurven nedenfor viser ICER som funktion af den procentvise rabat på avapritinibs pris (Figur 15).



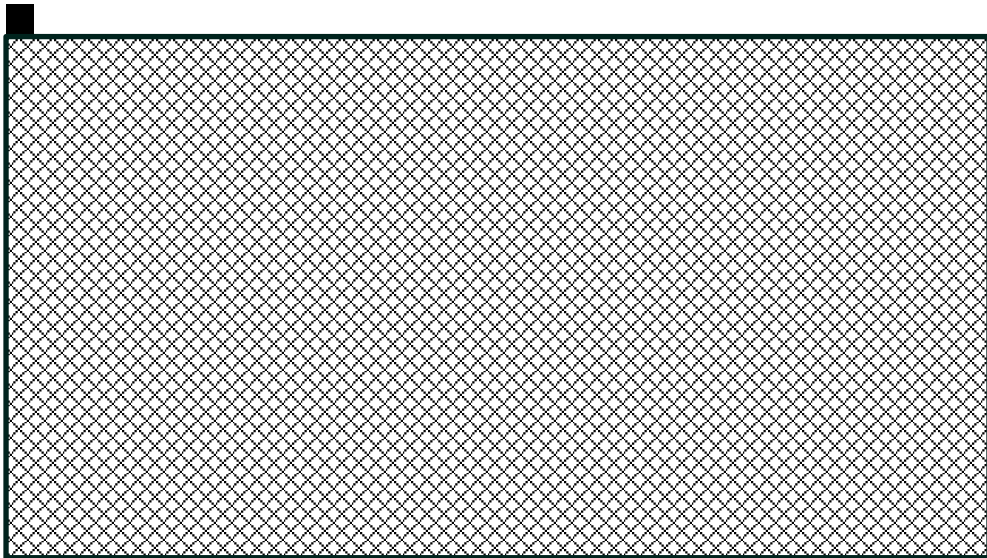
**Figur 15. ICER ved forskellige rabatniveauer på AIP for avapritinib beregnet på baggrund af Medicinrådets hovedanalyse**

#### **Probabilistisk følsomhedsanalyse**

Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I en sådan følsomhedsanalyse benyttes sandsynlighedsfordelinger og specifikke plausible fordelinger for modellens enkelte input fremfor at benytte punktestimaterne. Modellens resultater simuleres et stort antal gange for at estimere den samlede usikkerhed for alle parametre på én gang.

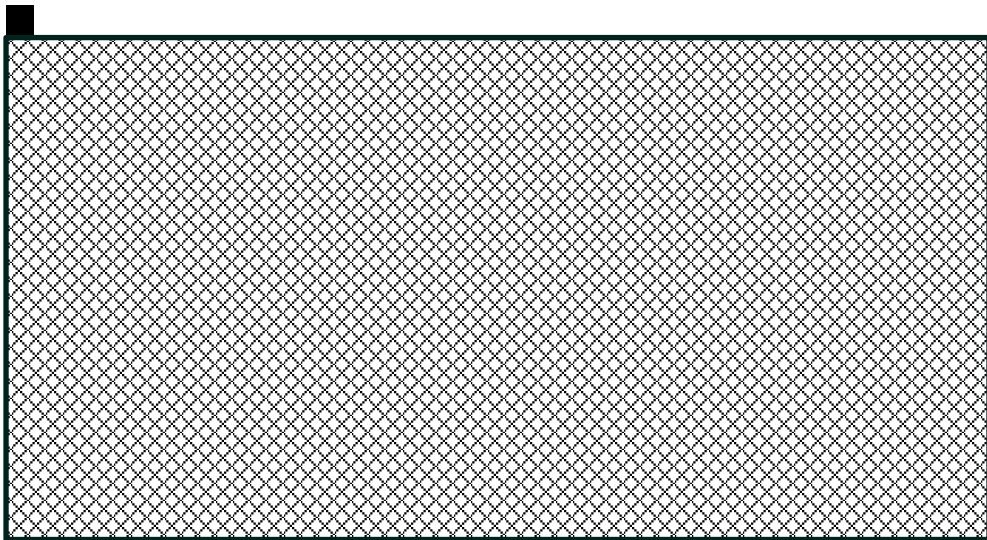
I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet parametre som patienternes alder og kønsfordeling, bivirkningsfrekvenser, nytteværdier ved de enkelte helbredsstadier og variationer af de udregnede funktionsvariable for den valgte ekstrapolationsfunktion for OS ved avapritinib og komparator og PFS ved de enkelte behandlingslinjer. Den fulde liste over inkluderede parametre og sandsynlighedsfordelinger findes i ansøgers ansøgning.

Resultaterne af PSA'en tilpasset Medicinrådets hovedanalyse kan ses i Figur 16. Langt størstedelen af simuleringerne ligger i den nordøstlige kvadrant, hvilket indikerer, at avapritinib er en mere effektiv og dyrere behandling end nuværende standardbehandling.



[Redacted text]

Figur 17 viser sandsynligheden for, at avapritinib vil være omkostningseffektiv ved forskellige niveauer af betalingsvillighed pr. QALY (*cost-effectiveness acceptability curve*) baseret på resultaterne præsenteret i Figur 16.



[Redacted text]

I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at bemærke, at denne analyse udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimerne. Analysen adresserer altså ikke usikkerheder som grundlæggende usikkerhed om overlevelseshdata fra NAVIGATOR eller den grundlæggende prognose uden aktiv behandling for patienter med metastatisk GIST med PDGFRA-D842V-mutation. Disse parametre har sandsynligvis væsentlig større betydning end parametrene i ansøgers PSA, hvorved usikkerheden heri ikke afspejler den reelle usikkerhed i den sundhedsøkonomiske analyse.



## 4. Budgetkonsekvenser

### 4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være [REDACTED], som vil være kandidat til behandling med avapritinib. Ansøger antager, at hvis avapritinib anbefales, vil 80 % af de nydiagnosticerede patienter blive behandlet med avapritinib baseret på en hollandsk registerundersøgelse, der konkluderede, at 80 % af de nydiagnosticerede patienter med høj-risiko eller metastatisk GIST uden resistensmutationer, der var egnede til behandling, modtog imatinib [22].

#### Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinrådet anvender ansøgers estimater for patientantal. Det eksakte patientantal er umuligt at forudsige med så sjælden en sygdom, men Medicinrådet vurderer, at ansøgers estimat i hvert fald ikke er underestimeret.

Tabel 22. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år (justeret for markedsandel)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Anbefales</b>					
Avapritinib	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
'Best supportive care'	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Anbefales ikke</b>					
Avapritinib	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
'Best supportive care'	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af avapritinib vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 23.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 3,6 mio. DKK i år 5.

Tabel 23. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	0,02	0,01	0,03	0,02	0,04
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



## 5. Diskussion

Den kliniske effekt af avapritinib er vurderet pba. et ukontrolleret studie (NAVIGATOR), der inkluderede 56 patienter med metastatisk eller inoperabel GIST med PDGFRA-D842V-mutation. Med en median opfølgningstid på ca. 36 måneder var den mediane overlevelse ikke nået, og OS-raterne ved 24 og 36 måneder var hhv. 75 % og 66 %. Median PFS var ca. 29 måneder, og 91 % af patienterne havde som minimum partielt respons bedømt ud fra mRECIST version 1.1. Patienter med PDGFRA-D842V-mutation modtager ikke medikamentel onkologisk behandling i dansk klinisk praksis, da tumoren er resistent over for alle tilgængelige godkendte behandlinger. Derfor har patienterne en væsentlig dårligere prognose end patienter, der har metastatisk GIST med fravær af resistensmutationer. Metastatisk GIST med PDGFRA-D842V-mutation er dog ekstremt sjældent (ca. 1 patient hvert andet år i Danmark). Samtidig er sygdomsforløbet heterogent, hvor nogle patienter kan have aggressivt voksende metastaser og andre kan have indolent sygdom på trods af manglende behandling. Det bedste bud på en prognose er dog en median overlevelse på ca. 1-2 år for patientgruppen uden behandling, og umiddelbart er det sandsynligt, at avapritinib forlænger overlevelsen for patienterne, ud over hvad der forventes uden behandling. Dette var også, hvad der indikeres ved en indirekte sammenligning med et retrospektivt registerstudie, hvor 19 patienter med inoperabel eller metastatisk GIST med PDGFRA-D842V-mutation havde en median OS på ca. 26 måneder og OS-rater, der var statistisk signifikant lavere end for patienterne i NAVIGATOR. Denne sammenligning er dog meget usikker, da der ikke er tilstrækkelige oplysninger om patienternes performance status i registerstudiet, og Medicinrådet derfor ikke kan vurdere, om populationerne er sammenlignelige.

Avapritinib er forbundet med både mange og alvorlige uønskede hændelser, hvilket bla. kommer til udtryk ved, at 28 % af patienterne ophørte med behandlingen grundet uønskede hændelser. Medicinrådet vurderer, at sikkerheden af avapritinib skal overvejes nøje hos den enkelte patient inden eventuel behandlingsstart, og der skal være stor opmærksomhed for risikoen for intrakraniell blødning eller kognitiv påvirkning.

Medicinrådet har vurderet omkostningseffektiviteten af avapritinib i en cost-utility-analyse. Medicinrådets hovedanalyse resulterer i en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på [REDACTED] DKK pr. QALY. De afgørende elementer i analysen er omkostningerne til avapritinib, der er bestemmende for de inkrementelle omkostninger, og forventningen til den samlede overlevelsesevinst ved behandling med avapritinib i forhold til BSC. De øvrige elementer i analysen har lille (PFS) eller minimal betydning for resultatet.

Der er betydelig usikkerhed om den forventede overlevelse i både avapritinib- og komparatorarm, der påvirker antallet af leveår, samt usikkerhed om behandlingens længde med avapritinib, der påvirker de samlede omkostninger med avapritinib (se afsnit 3 og 4). Medicinrådet udførte fx en følsomhedsanalyse, som viser, at ICER øges til ca. [REDACTED] DKK, hvis OS for avapritinib ekstrapoleres ved Weibull-funktion, som estimerer kortest overlevelse. Derimod reduceres ICER til ca. [REDACTED] DKK, hvis OS for komparatoren ekstrapoleres pba. et alternativt registerstudie (Cassier 2012 [4]) i stedet for de ujusterede data fra BLU-285-1002. Medicinrådet udførte også



andre følsomhedsanalyser, herunder OS af avapritinib ekstrapoleret ved eksponentiel funktion (øger den forventede overlevelse) og PFS/behandlingsvarighed for avapritinib ekstrapoleret ved Weibull-funktion, men i disse følsomhedsanalyser ændres ICER kun i mindre grad.



## 6. Referencer

1. Danske Multidisciplinære Cancer Grupper. Medicinsk behandling til patienter med Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) Version 1.1 [internet]. 2024. Tilgængelig fra: [www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer](http://www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer)
2. Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J, Nishida T, Steigen SE, Brabec P, et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):265–74.
3. Wozniak A, Rutkowski P, Schöffski P, Ray-Coquard I, Hostein I, Schildhaus HU, et al. Tumor genotype is an independent prognostic factor in primary gastrointestinal stromal tumors of gastric origin: A European multicenter analysis based on ConticaGIST. *Clinical Cancer Research.* 2014;20(23):6105–16.
4. Cassier PA, Fumagalli E, Rutkowski P, Schöffski P, Van Glabbeke M, Debiec-Rychter M, et al. Outcome of patients with platelet-derived growth factor receptor alpha-mutated gastrointestinal stromal tumors in the tyrosine kinase inhibitor era. *Clinical Cancer Research.* 2012;18(16):4458–64.
5. Rizzo A, Pantaleo MA, Astolfi A, Indio V, Nannini M. The Identity of PDGFRA D842V-Mutant Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST). *Cancers (Basel).* 2021;13(4).
6. Yoo C, Ryu MH, Jo J, Park I, Ryoo BY, Kang YK. Efficacy of imatinib in patients with platelet-derived growth factor receptor alpha-mutated gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res Treat.* 2016;48(2):546–52.
7. Casali PG, Fumagalli E, Gronchi A, Zalcberg J, Kotasek D, Cesne A Le, et al. Ten-year progression-free and overall survival in patients with unresectable or metastatic GI stromal tumors: Long-term analysis of the european organisation for research and treatment of cancer, Italian sarcoma group, and Australasian gastrointestinal trials group intergroup phase III randomized trial on imatinib at two dose levels. *Journal of Clinical Oncology.* 2017;35(15):1713–20.
8. Zhang H, Liu Q. Prognostic Indicators for Gastrointestinal Stromal Tumors: A Review. *Transl Oncol [internet].* 2020;13(10):100812. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32619820>
9. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report - Ayvakyt [internet]. 2020. Tilgængelig fra: [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact)
10. European Medicines Agency. Ayvakyt - ANNEX I - SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS.
11. Jones RL, Serrano C, von Mehren M, George S, Heinrich MC, Kang YK, et al. Avapritinib in unresectable or metastatic PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumours: Long-term efficacy and safety data from the NAVIGATOR phase I trial. *Eur J Cancer.* 2021;145:132–42.





12. von Mehren M, Heinrich MC, Shi H, Iannazzo S, Mankoski R, Dimitrijević S, et al. Clinical efficacy comparison of avapritinib with other tyrosine kinase inhibitors in gastrointestinal stromal tumors with PDGFRA D842V mutation: a retrospective analysis of clinical trial and real-world data. *BMC Cancer*. 2021;21(1).
13. von Mehren M, Heinrich MC, Shi H, McNamara P, Mamlouk KK, Boral A, et al. A retrospective natural history study of patients (pts) with PDGFR $\alpha$  D842V mutant advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST) previously treated with a tyrosine kinase inhibitor (TKI). *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(15\_suppl):11533–11533.
14. Kang Y-K, George S, Jones RL, Rutkowski P, Shen L, Mir O, et al. Avapritinib Versus Regorafenib in Locally Advanced Unresectable or Metastatic GI Stromal Tumor: A Randomized, Open-Label Phase III Study. *J Clin Oncol* [internet]. 2021;39(28):3128–39. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34343033>
15. Chen Z, Lin R-M, Bai Y-K, Zhang Y. Establishment and Verification of Prognostic Nomograms for Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors: A SEER-Based Study. *Biomed Res Int*. 2019;2019:8293261.
16. Dudzisz-Śledź M, Bylina E, Teterycz P, Rutkowski P. Treatment of Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST): A Focus on Older Patients. *Drugs Aging*. 2021;38(5):375–96.
17. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, et al. Efficacy and Safety of Imatinib Mesylate in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(7):472–80.
18. The National Institute for Clinical Excellence. Imatinib for the treatment of patients with unresectable and/or metastatic gastro-intestinal stromal tumours – a systematic review and economic evaluation [internet]. 2003 [citeret 28. februar 2024]. Tilgængelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta86/documents/assessment-report-2>
19. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;368(9544):1329–38.
20. The National Institute for Clinical Excellence. Sunitinib for the treatment of gastrointestinal stromal tumours [internet]. 2009 [citeret 28. februar 2024]. Tilgængelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta179/documents/gastrointestinal-stromal-tumours-sunitinib-final-appraisal-determination3>
21. Hvidberg MF, Petersen KD, Davidsen M, Witt Udsen F, Frølich A, Ehlers L, et al. Catalog of EQ-5D-3L Health-Related Quality-of-Life Scores for 199 Chronic



Conditions and Health Risks in Denmark. MDM Policy Pract [internet].  
2023;8(1):23814683231159024. Tilgængelig fra:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37056295>

22. Steeghs EMP, Gelderblom H, Ho VKY, Voorham QJM, Willems SM, PATH consortium, et al. Nationwide evaluation of mutation-tailored treatment of gastrointestinal stromal tumors in daily clinical practice. *Gastric Cancer*. 2021;24(5):990–1002.



## 7. 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 Wendtland Edslev* <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland
Karin Holmskov Hansen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Sine Lykkedegn* <i>Ledende overlæge</i>	Region Syddanmark
Martin Højgaard <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Rikke Løvendahl Eefsen <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Troels K. Bergman <i>Overlæge, klinisk lektor</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Lisbeth Lund Jensen* <i>Ledende overlæge</i>	Dansk Patologiselskab
Tina Klitmøller Agander <i>Overlæge</i>	Dansk Patologiselskab
Nete Franklin Sørensen* <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Tidligere medlemmer, som har bidraget til arbejdet	Udpeget af
Anni Ravnsbæk Jensen <i>Ledende overlæge</i>	Region Midtjylland
Lise Søndergaard <i>Afdelingslæge</i>	Region Sjælland
Merethe Schmiegelow <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Eksterne eksperter, som har bidraget i en del af vurderingen af avapritinib	
Anders Krarup-Hansen <i>Overlæge, Kræftafdelingen, Herlev Hospital</i>	

\* Har ikke deltaget i arbejdet med denne rapport.



## 8. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	22. maj 2024	Godkendt af Medicinrådet.

---

**Medicinrådets sekretariat**

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

+ 45 70 10 36 00  
medicinraadet@medicinraadet.dk

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)