

Medicinrådets anbefaling vedr. ripretinib til behandling af avanceret gastrointestinal stromal tumor

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 27. november 2024

Ikrafttrædelsesdato 27. november 2024

Dokumentnummer 205620

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Ripretinib (Qinlock)

Indikation Avanceret gastrointestinal stromal tumor, som tidligere er behandlet med tre eller flere kinasehæmmere heriblandt imatinib

Lægemiddelfirma Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

ATC-kode L01EX19

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 18. april 2024

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 24. juli 2024

Medicinrådet har anmodet ansøger om supplerende information 15. august, 2. september og 18. september 2024

Supplerende information fra ansøger modtaget 30. august, 4. september og 20. september 2024

Udkast til rapport sendt til Amgro og virksomheden 18. oktober 2024

Rådets anbefaling 27. november 2024

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 18 uger (90 arbejdsdage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende tværgående kræftlægemidler



Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler ikke** ripretinib til patienter med fremskreden kræft i mave-tarmsystemet (GIST), som har modtaget behandling med mindst tre forskellige lægemidler af typen kinasehæmmere.

Ripretinib kan udskyde tiden til yderligere sygdomsforværring, hvilket også forlænger patienternes overlevelse sammenlignet med ingen behandling.

Ripretinib er formentlig forbundet med mildere bivirkninger end de behandlinger, som de fleste patienter i dag bliver tilbudt i dansk klinisk praksis i 4. eller senere linjer.

Prisen for ripretinib er dog så høj, at Medicinerådet vurderer, at omkostningerne ikke er rimelige ift. effekten. Medicinerådet opfordrer derfor virksomheden til at vende tilbage med en markant lavere pris.

©Medicinerådet, 2024
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinerådet, 28. november 2024



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet ripretinib til behandling af patienter med avanceret gastrointestinal stromal tumor (GIST), som tidligere har modtaget mindst tre forskellige kinasehæmmere, heriblandt imatinib.

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

Gastrointestinal stromal tumor

Gastrointestinal stromal tumor (GIST) er den hyppigste mesenkymale tumor, der opstår i mavetarmkanalen. 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 (avanceret).

Patienter med avanceret GIST lever samlet set ca. 4-5 år fra diagnosen, men dette kan være forskelligt afhængig af mutationer i tumoren. Ved langt de fleste tilfælde af GIST skyldes sygdommen en mutationsbetinget overaktivering af enten '*v-Kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog*' (KIT) eller '*platelet-derived growth factor receptor alpha*' (PDGFRA).

Ripretinib

Ripretinib er en kinasehæmmer, der bl.a. hæmmer aktiviteten af KIT og PDGFRA, hvilket kan hæmme tumorens vækst. Ripretinib administreres som tabletter. Den anbefalede startdosis er 150 mg én gang om dagen, og dosis kan reduceres til 100 mg dagligt i tilfælde af bivirkninger. Behandlingen fortsætter, så længe patienten har klinisk gavn af behandlingen.

Nuværende behandling i Danmark

Patienter med avanceret metastatisk GIST uden resistensmutationer (PDGFRA-D842V eller KIT exon 9) behandles som standard med imatinib 400 mg dagligt indtil sygdomsforværring. Efter sygdomsforværring kan patienterne behandles med sunitinib og herefter regorafenib. Der findes ikke en standardbehandling for patienter, der allerede har modtaget behandling med alle tre godkendte kinasehæmmere, men i praksis forsøges andre kinasehæmmere. Medicinrådet forventer, at 10-15 patienter om året vil være kandidater til behandling med ripretinib (4. linje).

Effekt og sikkerhed

Effekten af ripretinib er dokumenteret i et randomiseret placebokontrolleret studie med 129 patienter med GIST, som havde modtaget mindst 3 tidligere behandlinger (INVICTUS). Patienter behandlet med ripretinib havde median 5,3 måneders længere progressionsfri overlevelse sammenlignet med placebogruppen, hvor halvdelen af patienterne progrederede inden for den første måned.



Resultaterne for overlevelse kompliceres af, at patienterne i placebogruppen progredierede hurtigt, og størstedelen herefter krydsede over til aktiv behandling med ripretinib. Herudover fik de fleste patienter, som progredierede på ripretinib fordoblet deres dosis, og betydningen heraf ift. effekt er ikke endeligt afklaret. Alt i alt forlængede ripretinib dog den samlede overlevelse til median ca. 18 måneder ift. ca. 6 måneder i den samlede placebo-gruppe og ca. 10. måneder for patienter, der krydsede over til aktiv behandling med ripretinib efter progression på placebo.

Hyppe bivirkninger var gastrointestinale gener, anæmi, hypertension og palmar-plantar erythrodysesthesisyndrom (PPE, udvikling af føleforstyrrelser i håndflader og fodsåler med rødme, smerter mv.), men ofte i mild eller moderat grad, som kan håndteres ved at holde pause med behandlingen.

Ripretinib havde en lille positiv effekt på patienternes livskvalitet, der skal sammenholdes med et fald i livskvalitet i placebogruppen vurderet efter den første behandlingscyklus (ca. 1 måned). På længere sigt syntes livskvaliteten at være uændret (stabil) under behandling med ripretinib.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets hovedanalyse er en cost-utility-analyse baseret på en partitioned survival-model til at estimere omkostningseffektiviteten af ripretinib til behandling af GIST efter behandling med minimum tre tidligere kinasehæmmere.

Effekten i modellen er baseret på data for samlet overlevelse, progressionsfri overlevelse og tid-til-behandlingsophør fra INVICTUS. Modellen indeholder stadiene 'progressionsfri', 'progredieret, fortsat aktiv behandling' (kun for ripretinib) og 'progredieret, ingen aktiv behandling' (både ripretinib og standard of care/SoC). Nytteværdierne for stadiene 'progressionsfri' og 'progredieret, fortsat aktiv behandling' er baseret på EQ-5D-5L data fra INVICTUS omregnet vha. danske præferencevægte. Nytteværdien for stadiet 'progredieret, ingen aktiv behandling' er taget fra en publikation fra et andet randomiseret fase III-studie (GRID).

Medicinrådet har foretaget ændringer i ansøgers analyse, så den bedst muligt afspejler dansk klinisk praksis. De væsentligste ændringer er 1) anvendelse af ujusterede overlevedesdata (ITT-populationerne) for både ripretinib og placebo, da disse data bedst afspejler forventet overlevelse i dansk klinisk praksis, 2) valg af ekstrapolationsfunktion til at estimere langtidsoverlevelsen for både ripretinib og SoC for bedst at afspejle observeret klinisk data (Weibull funktion) og 3) dosisøgning af ripretinib for en andel af patienterne efter første progression for at afspejle de faktiske studiedata samt forventning til håndtering i dansk klinisk praksis.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem ripretinib og SoC er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. [REDACTED] QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.

Resultaterne er behæftet med væsentlige usikkerheder. De mest betydende er usikkerheden om den forventede overlevelse for både ripretinib og SoC, samt anvendelsen af dosisøgning af ripretinib ved progression.



Table A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Ripretinib	Standard of care	Forskel
Totale omkostninger	████	████	████
Totale leveår	2,34	1,08	1,26
Totale QALY	████	████	████
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		Beregnet med AIP: █████	
		Beregnet med SAIP: █████	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: █████	
		Beregnet med SAIP: █████	

Budgetkonsekvenser

Budgetkonsekvenserne i år 5 er ca. █████ DKK i Medicinrådets hovedanalyse. Dette er baseret på, at der årligt opstartes 11 nye patienter i behandling med ripretinib, og at behandlingsvarigheden er ca. 1 år.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	10
1.1	Om vurderingen	10
1.2	Avanceret gastrointestinal stromal tumor	10
1.3	Ripretinib	11
1.4	Nuværende behandling	11
2.	Effekt og sikkerhed	12
2.1	Litteratursøgning	12
2.2	Kliniske studier	13
2.2.1	INVICTUS	14
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål	15
2.3.1	Population	16
2.3.2	Intervention	17
2.3.3	Komparator	17
2.3.4	Effektmål	18
2.4	Sammenligning af effekt	18
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt	18
2.4.2	Oversigt over effektestimater	18
2.4.3	Progressionsfri overlevelse (PFS)	19
2.4.4	Samlet overlevelse (OS)	21
2.4.5	ORR	27
2.4.6	Livskvalitet	27
2.5	Sammenligning af sikkerhed	28
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	31
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	32
3.1	Analyseperspektiv	32
3.2	Model	32
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet	37
3.4	Omkostninger	41
3.4.1	Lægemiddelomkostninger	41
3.4.2	Administrationsomkostninger	43
3.4.3	Sygdomsrelaterede omkostninger	43
3.4.4	Bivirkningsomkostninger	46
3.4.5	Efterfølgende behandlinger	47
3.4.6	Patientomkostninger	47
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	47
3.6	Resultater	48
3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse	48
3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	49



4.	Budgetkonsekvenser.....	55
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel.....	55
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen.....	56
5.	Referencer.....	57
6.	Sammensætning af fagudvalg.....	59
7.	Versionslog.....	60
8.	Bilag.....	61
8.1	Bilag 1. Performance score i INVICTUS opgjort ved baseline og ved første progression.....	61
8.2	Bilag 2. Parametre i ansøgers probabilistiske følsomhedsanalyse.....	62



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 overførbare til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

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

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

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

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 59.



Begreber og forkortelser

AIP:	Apotekernes indkøbspris
DCO:	<i>Data cut-off</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EORTC-QLQ-C30:	<i>EORTC quality of life questionnaire C30</i>
GIST:	<i>Gastrointestinal Stromal Tumor</i>
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
KIT:	<i>v-Kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog</i>
ORR:	Objektiv responsrate
OS:	Samlet overlevelse (<i>Overall survival</i>)
PDGFRA-D842V:	<i>Platelet-derived growth factor receptor alpha</i> med punktmutationen D842V
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>Progression free survival</i>)
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
QALY:	Kvalitetsjusteret leveår
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
SoC:	<i>Standard of care</i>



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet ripretinib til behandling af patienter med avanceret gastrointestinal stromal tumor, som tidligere er behandlet med tre eller flere kinasehæmmere inklusiv imatinib.

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

Deciphera Pharmaceuticals B.V. fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 18. november 2021.

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 Avanceret gastrointestinal stromal tumor

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]. Den specifikke aktiverende mutation har stor betydning for behandlingsmulighederne, da visse mutationer medfører resistens over for de tilgængelige standardbehandlinger [4].

Patienter med avanceret 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. Samlet set har patienter med avanceret GIST en median overlevelse på 4-5 år og en 10-årsoverlevelse på ca. 20 % fra påbegyndelsen af første behandlingslinje [1,5], men overlevelsen kan være væsentlig kortere i tilfælde af resistensmutationer [4,6].



1.3 Ripretinib

Ripretinib (Qinlock) har indikation til behandling af voksne patienter med avanceret GIST, som tidligere er behandlet med tre eller flere kinasehæmmere heriblandt imatinib. Ripretinib er en multikinasehæmmer, der bl.a. hæmmer KIT og PDGFRA. Derfor kan ripretinib principielt hæmme tumorens vækst uagtet om den oncogene mutation er i KIT eller PDGFRA [7].

Ripretinib administreres som tabletter. Den anbefalede startdosis er 150 mg én gang om dagen, og dosis kan reduceres til 100 mg dagligt i tilfælde af bivirkninger [8]. Behandlingen med ripretinib fortsætter så længe patienten har klinisk gavn af behandlingen og ikke oplever intolerable bivirkninger.

Ripretinib har status som orphan drug hos EMA (12. oktober 2017) og har ikke andre indikationer.

1.4 Nuværende behandling

For patienter med metastatisk GIST uden resistensmutationer (PDGFRA-D842V eller KIT exon 9) har standardbehandlingen i 1. linje 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 % [5]. Der findes ingen standardbehandling til patienter, der har haft sygdomsprogression på alle tre godkendte kinasehæmmere. Medicinrådet forventer, at 10-15 patienter om året kan være kandidater til behandling i 4. linje.

Patienter, der ophører helt med behandling med tyrosinkinasehæmmere, oplever som oftest en hurtig og voldsom sygdomsprogression. I dansk klinisk praksis forsøges derfor behandling med andre kinasehæmmere iht. DSG' retningslinje fra 2024 [1]. Udover ripretinib, som er godkendt af EMA til 4+ linje, kan følgende behandlinger overvejes i ikke prioriteret rækkefølge: Sorafenib, nilotinib, pazopanib, avapritinib, cabozantinib, ponatinib, dosisøgning af ripretinib og everolimus i kombination med imatinib. I klinisk praksis anvendes ofte sorafenib og pazopanib, der på baggrund af fase 2 studier, hvor stofferne er anvendt i 3. linje, demonstrerer en median PFS på ca. 5 måneder (3,4- 6,4 måneder) og en median OS fra 9-18 måneder [1].

Patienter med resistensmutationen PDGFRA-D842V behandles som standard med avapritinib i 1. linje [1,9]. Disse patienter behandles ikke med imatinib, og ripretinib er derfor ikke indiceret til senere behandlingslinjer.



2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har udført en systematisk søgning, hvor de har identificeret et randomiseret placebokontrolleret studie (RCT) af ripretinib anvendt i den relevante population (se Tabel 1).



2.2 Kliniske studier

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

Tabel 1. Kliniske studier som indgår i vurderingen af ripretinib

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
INVICTUS [NCT03353753] Blay et al. 2020 [10] Zalberg et al. 2021 [11] von Mehren 2021 [12] Schöffski et al. 2022 [13]	Voksne med GIST og mindst én målbar læsion ved mRECIST1.1 Tidligere progredieret ved eller intolerabel over for imatinib, sunitinib og regorafenib ECOG-Performance status 0-2	Blindet fase: Ripretinib 150 mg x 1 indtil progression Ublindet fase: Mulighed for dosisøgning (150 mg x 2) efter progression	Blindet fase: Placebo indtil progression Ublindet fase: Mulighed for overkrydsning til aktiv behandling (150 mg x 1) efter progression	Primært effekt mål: <ul style="list-style-type: none">• PFS ifølge mRECIST1.1 bedømt ved blindet assessor Sekundære effekt mål: <ul style="list-style-type: none">• ORR (mindst 30 % reduktion i tumorvolumen)• OS• Tid til progression• Tid til bedste respons• Bivirkninger• Livskvalitet (EORTC-QLQ-C30)• Disease control rate	PFS og tid til behandlingsophør anvendes til at modellere transition mellem modellens helbredsstadier OS anvendes til at modellere transitionen fra alle stadier til død

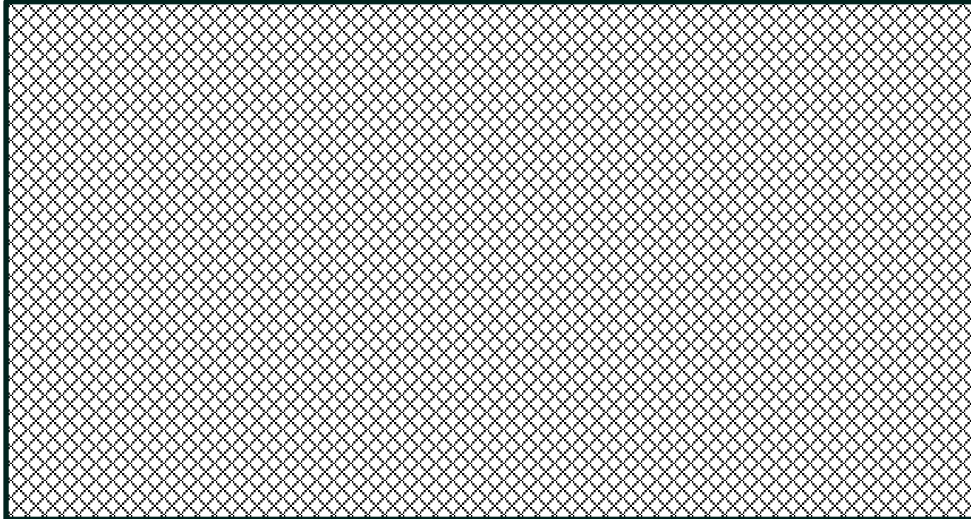
ORR: Objektiv responsrate. OS: Overlevelse. PFS: Progressionsfri overlevelse. EORTC-QLQ-C30: EORTC quality of life questionnaire C30.

- Blay et al 2020 rapporterer data fra det randomiserede studie med data-cut-off (DCO) i maj 2019 svarende til median 6,3 måneders opfølgning for ripretinib fra den dobbeltblindede periode.
- Von Mehren et al 2021 er et abstract baseret på et 19 måneder senere DCO fra januar 2021
- Zalberg et al. 2021 rapporterer en sekundær analyse af INVICTUS, som skal belyse betydningen af at anvende dobbelt dosis efter progression
- Schöffski et al. 2022 rapporterer data for helbredsrelateret livskvalitet.



2.2.1 INVICTUS

INVICTUS er et dobbeltblindet placebokontrolleret RCT, hvor 129 patienter med mindst 3 tidligere behandlingslinjer for metastatisk GIST blev randomiseret 2:1 til behandling med ripretinib 150 mg dagligt eller placebo indtil progression eller uacceptabel toksicitet. Herefter fulgte en ublindet opfølgingsfase, hvor patienter fra placebogruppen fik mulighed for overkrydsning til aktiv behandling (se Figur 1).



Behandlingen blev givet i cykler á 28 dage indtil radiologisk progression iht. mRECIST 1.1. eller uacceptabel toksicitet. Ved progression blev blindingen brudt, og patienter i placebogruppen blev tilbudt overkrydsning til aktiv behandling med ripretinib.

Patienter som var progredieret under behandling med ripretinib fik følgende muligheder:

1. fortsætte uændret med ripretinib (150 mg x 1), hvis investigator vurderede det havde klinisk effekt
2. fordoble dosis af ripretinib (150 mg x 2 gange dagligt)
3. ophøre med ripretinib

Patienter som var randomiseret til placebo og efterfølgende krydserede over til ripretinibbehandling fik mulighed for at fordoble dosis til 150 mg x 2 dagligt.

Progressionsfri overlevelse (PFS) var det primære effektmål. Progression blev vurderet af en blindet assessor iht. mRECIST 1.1. Ved de første fire cykler blev progression vurderet efter hver cyklus. Herefter efter hver 2. cyklus.

Sekundære effektmål var bl.a. 'overall reponse' (ORR), samlet overlevelse (OS) og helbredsrelateret livskvalitet. Sidstnævnte blev vurderet med 'EORTC quality of life questionnaire C30' (EORTC-QLQ-C30) og EQ-VAS fra baseline til 1. dag i cyklus 2.



Studiets effektmål blev analyseret i et hierarkisk testregime for at kontrollere risikoen for type 1 fejl. Det betød fx, at data for overlevelse kun ville blive testet, såfremt effekten på ORR var statistisk signifikant.

Data for ripretinib med median 6,3 måneders opfølgning fra den dobbeltblindede periode med data-cut-off (DCO) i maj 2019 er publiceret i artiklen af Blay et al 2020. Ansøger har levet data fra DCO i januar 2021.

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
Population	Patienter med GIST-behandling i 4+ linje	Patienterne svarer til den relevante population i dansk klinisk praksis. Dog kan der være patienter i dårligere performancestatus	Samme som indgår i den kliniske vurdering
Intervention	Ripretinib	Mange patienter i studiet øges til dobbelt dosis, hvilket ikke stemmer overens med produktresuméet, men sandsynligvis vil svare til håndteringen i klinisk praksis	Medicinrådet ændrer hovedanalysen, så den reflekterer dosering i det kliniske studie, hvilket også vil være forventet praksis ved anvendelse i klinikken
Komparator	Placebo	Afspejler ikke dansk klinisk praksis, hvor andre TKI afprøves i 4. linje	Medicinrådet tilføjer omkostninger til behandling med pazopanib og sorafenib efter progression og anvender data for ITT-population i INVICTUS for bedst muligt at afspejle dansk klinisk praksis
Effektmål	OS, PFS, ORR, EORTC-QLQ-C30, EQ-VAS, bivirkninger	Alle effektmål er relevante og anvendes i den kliniske vurdering	PFS, OS og tid til behandlingsophør. Hyppige bivirkninger af grad 3-4 indgår som omkostning og disutility

ORR: Objektiv responsrate. OS: Overlevelse. PFS: Progressionsfri overlevelse. EORTC-QLQ-C30: EORTC quality of life questionnaire C30.



2.3.1 Population

Studiepopulationen omfattede voksne patienter med GIST med ECOG-Performance status 0-2 og mindst én målbar læsion vurderet med mRECIST1.1, som enten er progredieret eller er intolerabel overfor imatinib, sunitinib og regorafenib. Tabel 3 viser baselinekarakteristika fra studiet.

Tabel 3. Baselinekarakteristika for patienter i INVICTUS-studiet [10]

	Ripretinib (n=85)	Placebo (n=44)
Alder , median (range)	59 (29-82)	65 (33-83)
Køn		
Mand n (%)	47 (55 %)	26 (59 %)
Kvinde, n (%)	38 (45 %)	18 (41 %)
Race		
Hvide, n (%)	64 (75 %)	33 (75 %)
Ikke-hvide, n (%)	13 (15 %)	7 (16 %)
Ikke rapporteret, n (%)	8 (9 %)	4 (9 %)
Region		
USA, n (%)	40 (47 %)	20 (46 %)
Ikke-USA, n (%)	45 (53 %)	24 (55 %)
Antal tidligere behandlinger		
3, n (%)	54 (64 %)	27 (61 %)
4-7, n (%)	31 (36 %)	17 (39 %)
ECOG performance status		
0, n (%)	37 (44 %)	17 (39 %)
1, n (%)	40 (47 %)	24 (55 %)
2, n (%)	8 (9 %)	3 (7 %)
Primær tumor		
Ventrikel, n (%)	40 (47 %)	18 (41 %)
Jejunum eller ileum, n (%)	20 (24 %)	8 (18 %)
Bughinde, n (%)	6 (7 %)	6 (14 %)
Andet, n (%)	7 (8 %)	4 (9 %)
Duodenum, n (%)	2 (2 %)	8 (18 %)
Colon eller rektum, n (%)	9 (11 %)	0
Ikke kendt, n (%)	1 (1 %)	0
Sum af længste diameter af target lesions (mm), median (range)	123 (28-495)	142 (17-412)
Primary mutation		
KIT exon 19	14 (17 %)	6 (14 %)
KIT exon 11	47 (55 %)	28 (64 %)
Other KIT	2 (2 %)	2 (5 %)
PDGFRA	3 (4 %)	0
KIT and PDGFRA wild type	7 (8 %)	3 (7 %)
Not available/not done	12 (14 %)	5 (11 %)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, KIT: KIT proto-oncogene, receptor tyrosine kinase, PDGFRA: Platelet-derived growth factor receptor A

Medicinerådets vurdering af population

Medicinerådet vurderer, at studiepopulationen svarer til dansk klinisk praksis. Dog kan der i dansk klinisk praksis være patienter i dårligere performancestatus, der formentlig vil kunne tåle behandlingen ripretinib.



Baselinekarakteristika var velafbalanceret mellem ripretinib og placebo-armen. Dog er der lidt flere med performancestatus 0 i ripretinib-armen.

2.3.2 Intervention

I den dobbeltblindede studieperiode anvendes ripretinib i 4+ linje i en dosis på 150 mg dagligt, hvilket svarer til anbefalingen i produktresuméet. Dosisintensiteten var 100 % (IQR 98,1-100 %). Ved bivirkninger under studiet var det muligt at reducere dosis til 100 mg og efterfølgende 50 mg.

Efter progression øges en stor del af patienterne til dobbelt dosis (150 mg x 2) i den ublindede opfølgingsperiode. Data for overlevelse afspejler således, at [redacted] af patienter, der progredierede på ripretinib, herefter modtog dobbelt dosis. Ansøgers sundhedsøkonomiske analyse medregner ikke omkostningerne for denne dosisøgning.

Zalberg et al. 2021 har analyseret tid til yderligere progression efter dosisøgning (PFS2) hos de patienter, som fik øget deres dosis til 150 mg x 2 dagligt efter progression. Den mediane PFS2 var 3,7 måneder – altså ikke væsentlig forskellig fra den mediane PFS før dosisøgning (PFS1) på 4,6 måneder [11]. Forfatterne konkluderede på denne baggrund, at dosisøgning af ripretinib kan give en additiv klinisk meningsfuld effekt [13]. EMA vurderer derimod, at der ikke er dokumentation for bedre effekt ved at øge dosis, og denne mulighed fremgår da heller ikke af det godkendte produktresumé.

Medicinerådets vurdering af intervention

Medicinerådet vurderer, at det er sandsynliggjort, at dosisøgning kan udskyde tiden til yderligere progression. Samtidig ser det ud til, at mange patienter tåler den højere dosis. Medicinerådet vurderer derfor, at dosisøgning af ripretinib vil være en relevant mulighed i dansk klinisk praksis,

Samtidig er det uafklaret, om den samme overlevelsesgevinst i studiet ville være opnået, hvis en stor del af patienterne ikke havde modtaget dobbelt dosis. På denne baggrund vurderer Medicinerådet, at den sundhedsøkonomiske analyse skal afspejle den intervention, der reelt er undersøgt i det kliniske studie.

2.3.3 Komparator

Ansøger har baseret den kliniske vurdering af det primære effektmål (PFS) på sammenligning med placebo. Den kliniske vurdering af OS baserer sig på en sammenligning med patienter, der enten er krydset over på aktiv behandling med ripretinib eller fortsat uden kendt aktiv behandling i den ublindede opfølgingsfase.

Medicinerådets vurdering af komparator

Medicinerådet vurderer, at placebo (best supportive care) ikke er den rigtige komparator, da patienter med metastatisk GIST i dansk klinisk praksis fortsætter behandling med andre kinasehæmmere efter progression eller intolerable bivirkninger ved de tre godkendte standardbehandlinger (se afsnit 1.4). Patienter, der ophører helt med behandling med kinasehæmmere, oplever som oftest en hurtig og voldsom sygdomsprogression, og derfor anvendes 'best supportive care' ikke. Medicinerådet erstatter 'best supportive care' som komparator med 'standard of care' (SoC) i den



sundhedsøkonomiske analyse. SOC består som oftest af pazopanib eller sorafenib. Medicinrådet vurderer dog, at ansøgers model og data fra INVICTUS kan anvendes til at afspejle dansk SoC med enkelte modifikationer:

- Håndtering af OS-data fra INVICTUS i modellen tilpasses så de afspejler dansk SoC (afsnit 2.4.4)
- Omkostninger til pazopanib og sorafenib tilskrives i begge arme i modellen. I ripretinib-armen dog først efter ophørt behandling med ripretinib (afsnit 3.4.1)

Medicinrådet bemærker også, at de patienter, som ikke er overkrydset til ripretinib kan have modtaget anden behandling

2.3.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for PFS (primære effektmål), samt ORR, OS, helbredsrelateret livskvalitet (EORTC-QLQ-C30 og EQ-VAS) og bivirkninger (sekundære effektmål).

Effektmålene er opgjort på baggrund af data fra den dobbeltblindede fase på nær OS, der er opgjort på tværs af data fra både den dobbeltblindede og ublindede fase, hvor patienter i placebogruppen krydsede over til aktiv behandling, og en stor del af patienterne randomiseret til ripretinib modtog dobbelt dosis.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet vurderer, at de effektmål, der er indsendt data for, er relevante og anvender alle i vurderingen af ripretinib.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har baseret analysen af klinisk effekt og sikkerhed på en direkte sammenligning af studiearmene i INVICTUS pba. ITT-populationerne, dvs. uden justering for overkrydsning fra placebo til ripretinib eller for behandling med dobbelt dosis ripretinib.

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Medicinrådet anvender ansøgers analysemetode.

2.4.2 Oversigt over effektestimater

I det følgende præsenteres data for DCO 15. januar 2021 medmindre andet er angivet.



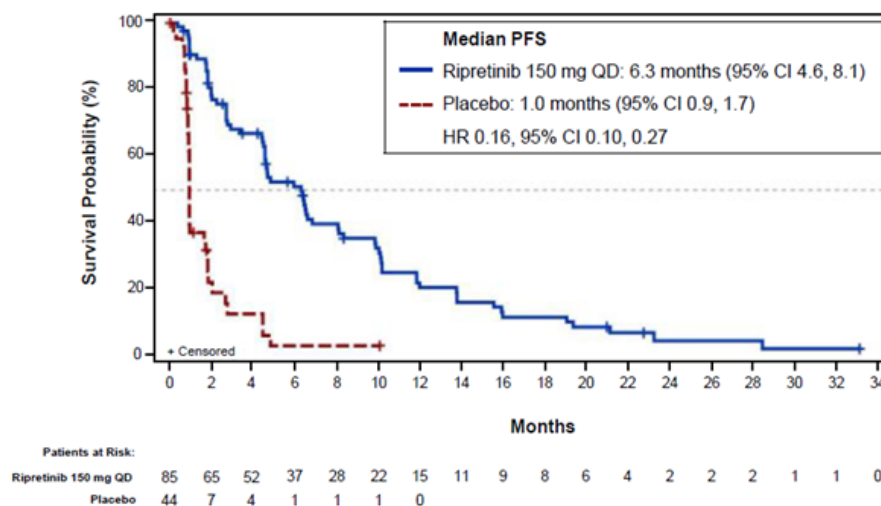
Tabel 4. Resultater ved DCO 15. januar 2021

Effektmål	Ripretinib (n=85)	Placebo (n=44)	Relativ forskel	Absolut forskel
PFS median, mdr. (95 %CI)	6,3 (4,6; 8,1)	1 (0,9; 1,7)	HR 0,16 (0,10; 0,27)	5,3
OS median, mdr. (95 %CI)	18,2 (13,1; 30,7)	6,3 (4,1; 10) 10,0 (6,3; 20,9)#	0,41 (0,26; 0,65)¤	11,9 8,2
ORR	11,8 %	0	ikke relevant	11,8 %-point
EQ-VAS* samlet helbred	3,7	-8,9	ikke relevant	12,6
EORTC-QLQ-C30* samlet helbred	0,2	-0,78	ikke relevant	0,98

*Fra baseline til cyklus 2 dag 1. #Patienter overkrydset fra placebo til ripretinib efter progression (n=30). ¤ risikoen for type 1 fejl er ikke kontrolleret for multiple testing, da betingelser for hierarkisk testning ikke er opfyldt.

2.4.3 Progressionsfri overlevelse (PFS)

Median PFS er opgjort for den dobbeltblindede fase til hhv. 6,3 måneder for ripretinib og 1,0 måneder for placebo (forskul 5,3 måneder). PFS-raten ved 6 måneder var hhv. 51 % og 3 % (forskul 48 %-point).



Figur 1. Kaplan Meier kurver for PFS (ITT population DCO 15. januar 2021)

CI: Confidence interval, ITT: Intention to treat, OS: Overall survival, QD: Quaque die, once daily. Source: (von Mehren et al. 2021).



Medicinrådets vurdering af progressionsfri overlevelse

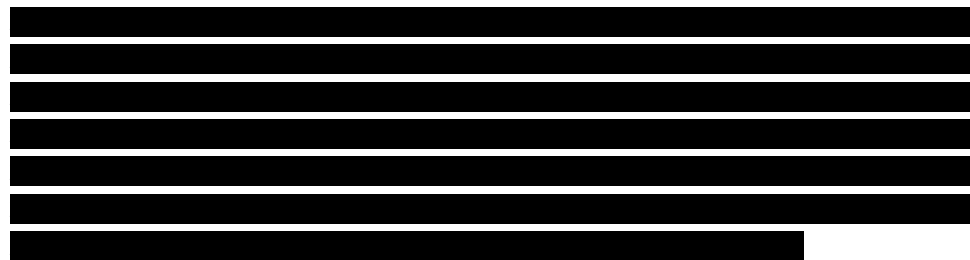
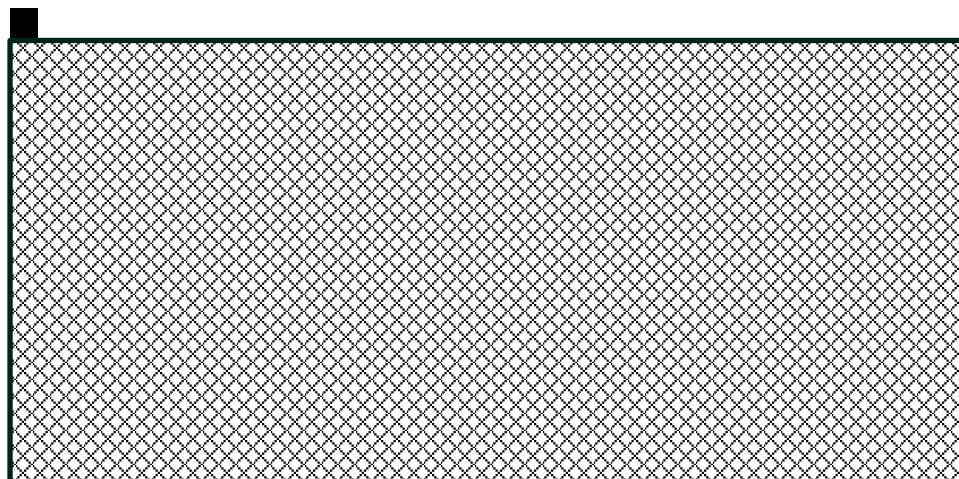
Medicinrådet vurderer, at forskellen i PFS (5,3 måneder) er klinisk relevant.

Ekstrapolering af progressionsfri overlevelse til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

Ansøger anvender PFS data for henholdsvis ripretinib og placebo-armene fra INVICTUS (DCO januar 2021) til at estimere tiden i helbredsstadiet 'progressionsfri' for ripretinib og SoC. Ved det anvendte DCO havde hhv. 78 % og 84 % af patienterne oplevet progression i ripretinib- og BSC-armen.

Ansøger anvender ikke Kaplan Meier-data direkte i modellen, men udfører ekstrapolationer pba. af data for PFS og anvender ekstrapolationskurven i hele modellens tidshorisont.

Ansøger har udført ekstrapolationer vha. eksponentiel, generaliseret gamma, Weibull, log-normal, log-logistisk og Gompertz fordelinger. De ekstrapolerede kurver og tilhørende Kaplan-Meier data ses i [REDACTED]



Ansøger ekstrapolerer individuelle PFS forløb for ripretinib og SoC. For begge forløb har ansøger valgt [REDACTED]-fordelingen til at ekstrapolere PFS. Ansøger fremhæver, at alle fordelinger medfører samme visuelle fit, og at kurverne heller ikke kan skelnes pba. statistisk fit (AIC/BIC).



Medicinrådets vurdering af data for progressionsfri overlevelse i ansøgers hovedanalyse

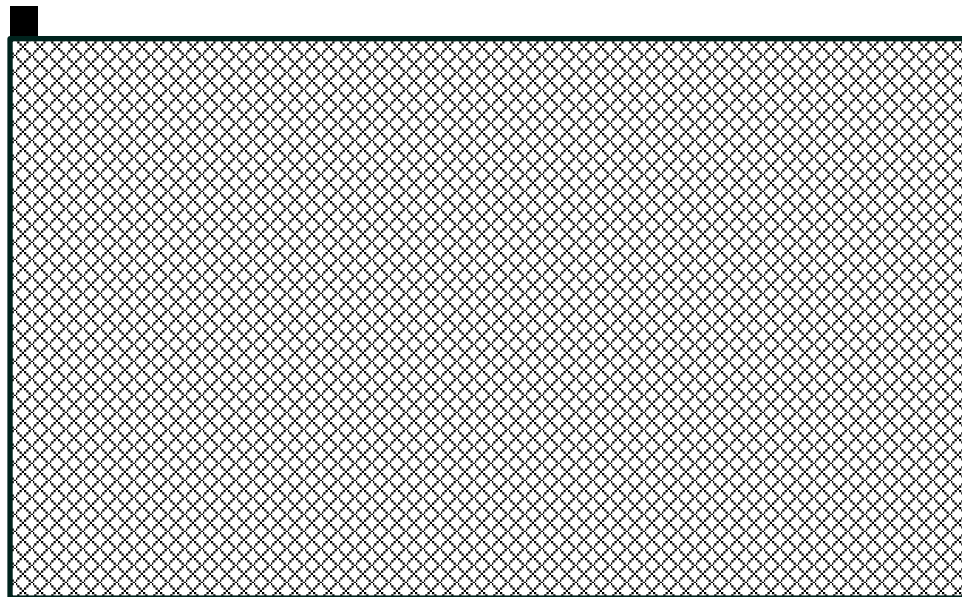
Medicinrådet anvender ansøgers tilgang til at estimere progressionsfri overlevelse i modellen. Alle funktioner medfører tilnærmelsesvis samme resultat, og valg af fordeling har derfor minimal betydning. Samlede modeestimater for PFS fremgår af Tabel 5.

Tabel 5. Estimater for tiden i helbredsstadiet 'progressionsfri' i den sundhedsøkonomiske model ved Medicinrådets hovedanalyse sammenholdt med progressionsfri overlevelse i det kliniske studie (INVICTUS)

	Modelleret gennemsnit	Modelleret median	Median fra INVICTUS
Ripretinib	9,8 måneder	5,6 måneder	6,3 måneder
Standard of care/placebo	2,2 måneder	1,9 måneder	1,0 måneder

2.4.4 Samlet overlevelse (OS)

OS er kun analyseret deskriptivt pga. det præspecificerede testhieraki, da forskellen i ORR ikke var statistisk signifikant. Der er således ikke kontrolleret for multiple testing for OS. Data er opgjort på tværs af den dobbeltblindede og ublindede fase med DCO 15. januar 2021, og viste en median OS på 18,2 måneder for ripretinib, 6,3 måneder for placebo (ITT-populationen) og 10 måneder for den patientgruppe, som krydsede over på aktiv behandling med ripretinib efter progression på placebo. OS-raterne er ikke oplyst, men kan aflæses ved 12 måneder til ca. 70 % for ripretinib, ca. 35 % for placebo (ITT-populationene) og ca. 45 % for overkrydsningsgruppen.



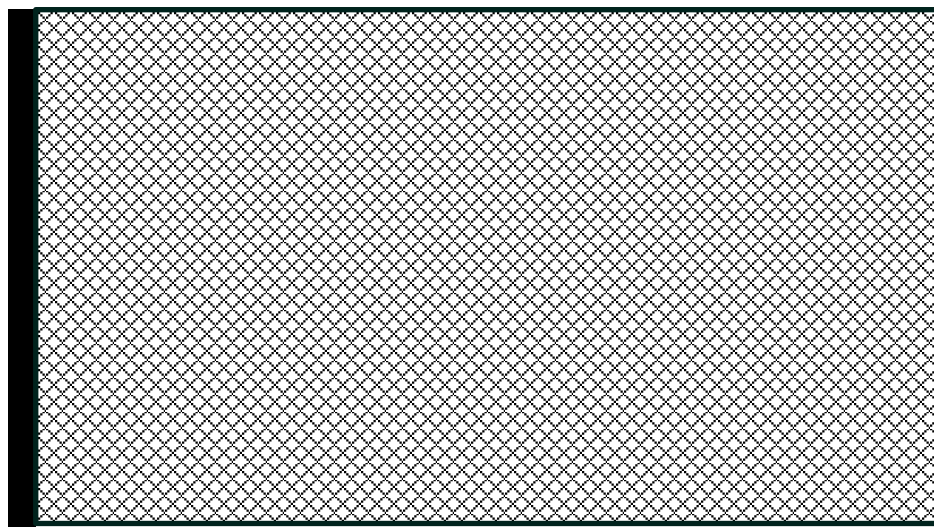


CI: Confidence interval, ITT: Intention to treat, OS: Overall survival, QD: Quaque die, once daily. Source: (von Mehren et al. 2021).

Medicinrådet har efterspurgt OS-data fra studiets afslutning, da disse bidrager med ca. 16 måneders ekstra opfølgningstid (DCO 11. maj 2022). Ansøger har oplyst, at median OS er

[REDACTED]

[REDACTED] altså stort set uændret ift. DCO januar 2021 (se [REDACTED])



[REDACTED]

Medicinrådets vurdering af OS

Medicinrådet vurderer, at forskellen i OS er klinisk relevant.

Ekstrapolering af OS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

Ansøger har anvendt OS data fra DCO 15. januar 2021 ([REDACTED]) til at modellere samlet overlevelse i den sundhedsøkonomiske model. Medicinrådet har anmodet om, at DCO i maj 2022 ([REDACTED]) i stedet anvendes i modellen, da længere opfølgningstid mindsker usikkerheden ved ekstrapolation af forløbsdata. Ansøger har ikke imødekommet dette, med det argument, at OS er modent for både ripretinib og placebo ved det tidligere DCO.

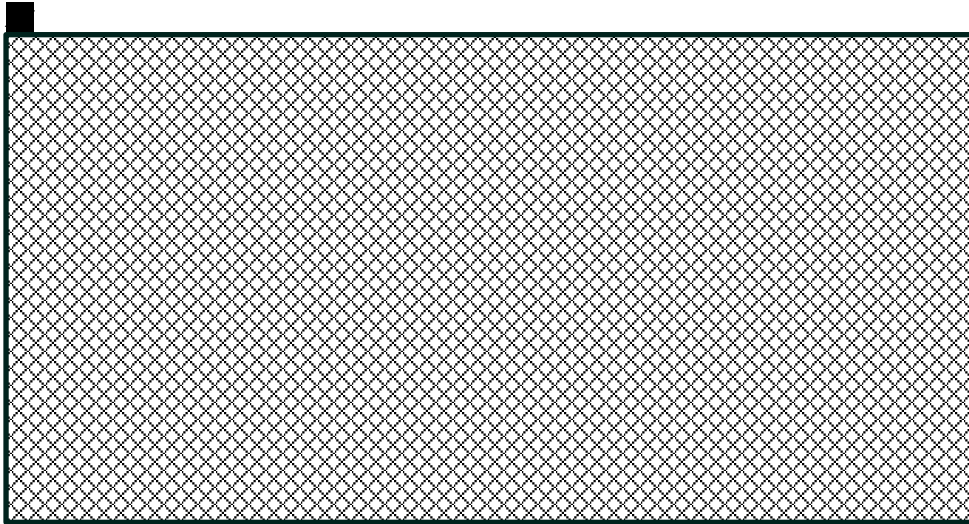
Ansøger anvender data fra ITT-populationen for ripretinib til at estimere OS i modellen, og antager at det er uden klinisk betydning, at ca. halvdelen af patienterne blev behandlet med dobbelt dosis ripretinib efter progression i det kliniske studie.

For SoC vælger ansøger derimod at justere OS-data for overkrydsning til behandling med ripretinib, som 30/44 patienter gennemgik efter første progression i INVICTUS (se Figur 1). I ansøgers hovedanalyse justeres OS-data ved 'two-stage method', hvor de fastsætter en ny baseline ved progression og estimerer tiden fra progression til død for patienter, for hhv. gruppen, der krydser over til behandling med ripretinib og patienter, der fortsat ikke modtager aktiv behandling. OS fra den nye baseline (progression) anvendes til at estimere en "de-accelerationsfaktor" svarende til effekten af at skifte til ripretinib. Denne faktor anvendes til at konstruere et hypotetisk dødstidspunkt for patienter i overkrydsningsgruppen, dvs. simulere et forløb svarende til, at disse patienter var fortsat



uden behandling med ripretinib efter progression. For at metoden giver retvisende resultater, er det en forudsætning, at alle faktorer der kan påvirke patienternes overlevelse (foruden den aktive behandling) er kendte på den nye baseline, og at der kan justeres tilstrækkeligt for dem. I ansøgers hovedanalyse anvendes tid til progression ved placebobehandlingen som eneste faktor til justering.

Mulige ekstrapolationsfunktioner for ansøgers hovedanalyse er vist i [REDACTED]



Ansøger anvender [REDACTED] fordelingen til at ekstrapolere OS for både ripretinib og SoC. Der er ingen nævneværdige forskelle i de statistiske fits for de forskellige fordelinger og forløbet af ekstrapolationsfunktionerne adskilles først fra hinanden efter perioden med observeret data.

De andre scenarier indeholder muligheden for at OS for BSC i stedet estimeres ud fra ITT-populationen (dvs. uden justering for overkrydsning til aktiv behandling) eller ved justering for overkrydsning ved to alternative metoder. Ansøger har ikke gennemgået de forskellige ekstrapolationsfunktioner i scenarieanalyserne.

Medicinrådets vurdering af data for samlet overlevelse i den sundhedsøkonomiske model

Medicinrådet vurderer, at overlevelsesestimaterne i den sundhedsøkonomiske model er usikre, på trods af at de stammer fra en direkte sammenligning i et randomiseret klinisk studie.

De væsentligste usikkerheder skyldes:

1. Studiedesignet med meget høj grad af overkrydsning fra placebo til ripretinib og fra ripretinib (anbefalet dosis) til ripretinib (dobbelt dosis) og ansøgers ensidige



justering af BSC-armen, som kan medføre en overestimering af ripretinibs omkostningseffektivitet

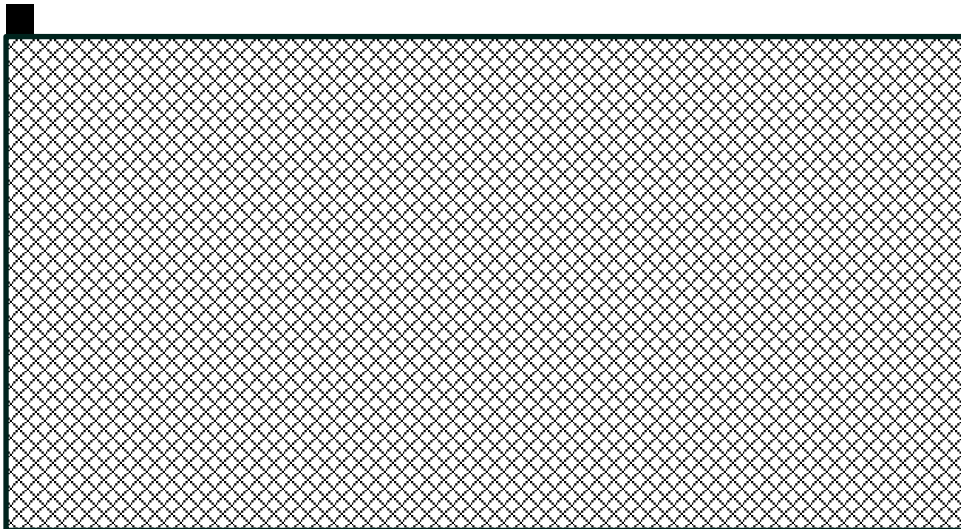
2. Ansøgers valg om at anvende data fra et tidligere datacut, som øger usikkerheden for estimatet for langtidsoverlevelse, og som sandsynligvis medfører en overestimering af ripretinibs omkostningseffektivitet

Medicinerådet vurderer, at det er sandsynligt, at patienterne i SoC-armen (ITT-populationen) lever længere, end hvis de blot havde modtaget placebo, som følge af, at størstedelen krydser over til behandling med ripretinib. Da PFS i placeboarmen var meget kort (median 1 måned), kan en effekt af denne hurtige overkrydsning til ripretinib være på niveau med den effekt, som de patienter, der blev randomiseret til ripretinib i første omgang, opnåede.

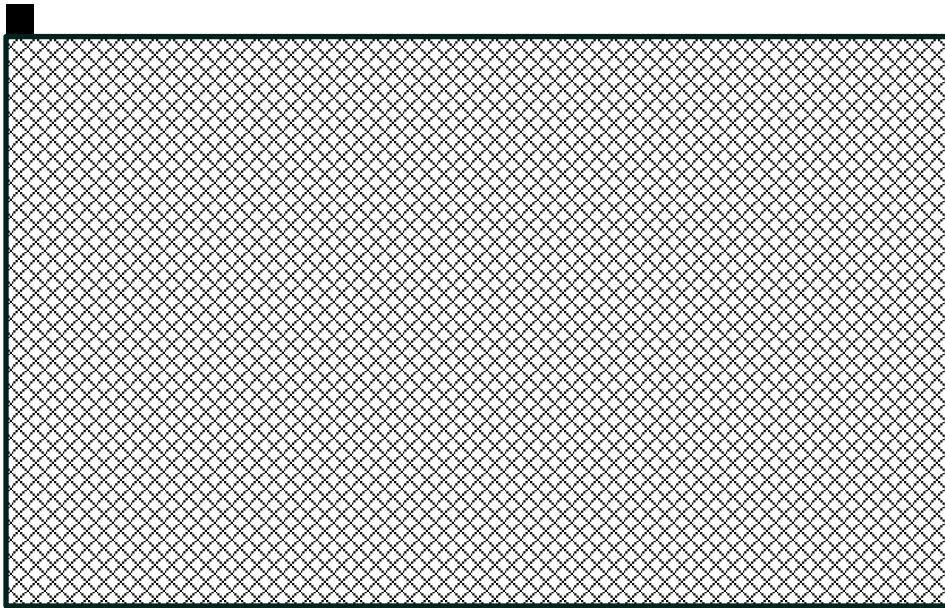
Medicinerådet vurderer dog, at det usandsynligt, at ansøger har justeret for alle relevante prognostiske faktorer ved overkrydsningen. Tværtimod vurderer Medicinerådet, at det er mere sandsynligt, at patienter, der krydser over til aktiv behandling var ved bedre helbred, end de der ophørte med behandling og at denne forskel ikke kan justeres alene pba. tiden til progression for placebobehandlingen. Eksempelvis var performance status ved progression [redacted] (se bilag i afsnit 8.1). Derfor er der en risiko for, at overlevelsen i SoC armen underestimeres ved at justere for overkrydsning.

Samtidig har ansøger valgt ikke at justere overlevelsen i ripretinibgruppen for, at ca. halvdelen af patienterne overgik til dobbelt dosis efter progression. Medicinerådet vurderer, at dobbelt dosis ripretinib kan have medført en længere overlevelse, selvom dette ikke er vist statistisk[11]. Medicinerådet vurderer, at ansøgers tilgang samlet set sandsynligvis medfører en overestimering af forskellen på overlevelsen mellem ripretinib og BSC, og derved en overestimering af ripretinibs omkostningseffektivitet.

Medicinerådet ændrer ansøgers tilgang, så modellen bedst muligt reflekterer de forventede forhold i dansk klinisk praksis. Medicinerådet vurderer, at OS data fra INVICTUS kun er retvisende, hvis behandlingen gives som i studiet (se afsnit 172.3.2 og 3.4.1). Samtidig vurderer Medicinerådet, at OS-kurven for SoC justeret for overkrydsning ikke er repræsentativ for overlevelsen i dansk klinisk praksis, hvor patienter der progredierer efter 3. linje behandles med andre kinasehæmmere (pazopanib og sorafenib. se afsnit 1.4 og 2.3.3). Disse behandlinger medfører typisk en median OS på 9-13 måneder, hvilket repræsenteres bedre af data fra ITT-populationerne i INVICTUS (Figur 7). Medicinerådet foretager en følsomhedsanalyse, hvor OS for SoC ekstrapoleres ud fra det justerede OS-data [redacted] for at belyse ændringens betydning.



Valg af ekstrapolationsmodel har stor betydning for modellens resultater hovedsageligt for estimeringen af OS ved behandling af ripretinib. Ekstrapoleringsmodellerne er fordelt i to grupperinger, hvor den eksponentielle fordeling og Weibull fordelingen estimerer væsentlig kortere gennemsnitlig OS end de øvrige. Det er ikke muligt at vurdere, hvilken model der er mest plausibel ud fra DCO i januar 2021, da kurverne først adskilles efter de observerede OS data. Ansøger har ikke gjort det muligt at ekstrapolere OS pba. OS-data fra det seneste datacut (11 maj 2022, [redacted]). I stedet anvender Medicinrådet en visuel sammenligning af de ekstrapolerede forløbsdata fra DCO januar 2021 med data fra den endelige OS analyse til at estimere plausibiliteten af modellerne [redacted]



Kaplan Meier data fra den endelige analyse indikerer, at ekstrapolationen ved Weibull fordelingen bedst tilnærmer sig de kliniske data for både ripretinib og BSC. Medicinrådet anvender derfor Weibull fordelingen til at estimere OS i modellen i både hovedanalysen (pba. ITT-populationerne, Figur 7) og i følsomhedsanalysen, hvor der justeres for overkrydsning til ripretinib i SoC-armen (Figur 6). Endvidere vurderer Medicinrådet, at den estimerede OS efter ophør af behandling med ripretinib ud fra Weibull fordelingen tilsvarende den forventede overlevelse i dansk klinisk praksis, når patienter overgår til efterfølgende behandling med pazopanib eller sorafenib (ca. 9-13 måneder), hvorimod ekstrapolation ved log-logistisk, log-normal, generaliseret gamma og Gompertz fordelingerne alle medfører en estimeret post-progressions OS (ca. 25-30 måneder), der langt overstiger OS i dansk klinisk praksis. Dette vil kun være realistisk, hvis behandling med ripretinib medfører en blivende hæmning af sygdomsudviklingen efter ophør med behandlingen, hvilket der ikke er noget rationale for at antage. Medicinrådet bemærker, at ændringer i valg af ekstrapoleringsfunktion og justering for overkrydsning eller ej har stor betydning for analysens resultat.



Tabel 6. Estimer for samlet overlevelse i den sundhedsøkonomiske model ved Medicinrådets hovedanalyse og følsomhedsanalyse sammenholdt med samlet overlevelse i det kliniske studie (INVICTUS)

	Modelleret gennemsnit (Weibull)	Modelleret median (Weibull)	Median fra INVICTUS (ITT- populationer)
Medicinrådets hovedanalyse (ITT-population uden justering for overkrydsning)			
Ripretinib	29,6 måneder	21,2 måneder	18,2 måneder
Standard of care/placebo	13,8 måneder	8,3 måneder	6,3 måneder
Medicinrådets følsomhedsanalyse (OS i SoC-population justeres for overkrydsning til ripretinib)			
Ripretinib	29,6 måneder	21,2 måneder	18,2 måneder
Standard of care/placebo	3,9 måneder	3,7 måneder	6,3 måneder

2.4.5 ORR

ORR var i den primære analyse (DCO, maj 2019) 9 % (4; 18 %) efter behandling med ripretinib og 0 % (0; 8 %) placebo, hvilket ikke var statistisk signifikant ($p=0,0504$). Alle var partielle respons. Ved det senere DCO 15. januar 2021 er forskellen i ORR ift. placebo oplyst til [REDACTED]

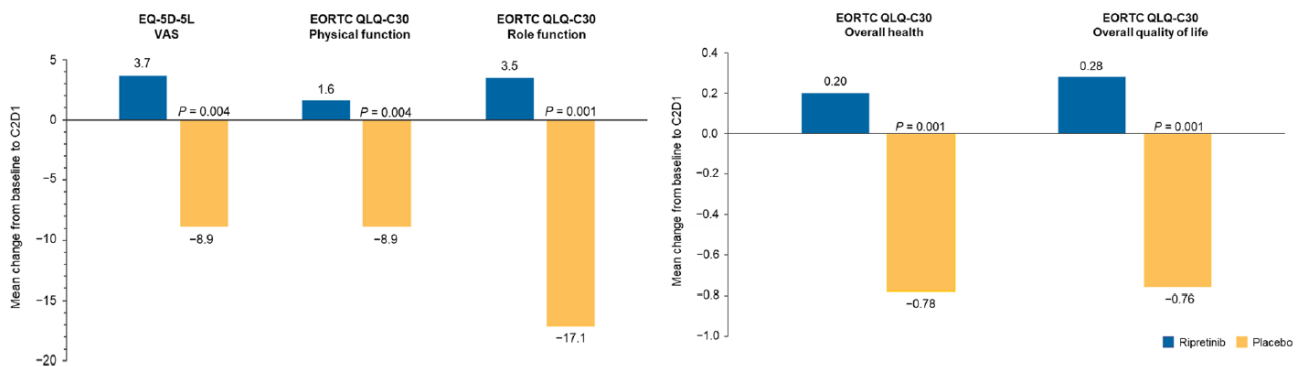
Andelen af patienter med stabil sygdom (DCO, maj 2019) var 47 % (36; 58) efter 12 ugers behandling med ripretinib og 5 % (1; 16) i placebogruppen.

Medicinrådets vurdering af ORR

Medicinrådet bemærker, at forskellen i ORR ikke er statistisk signifikant, og størrelsen heraf ej heller klinisk relevant og ingen patienter opnåede komplet respons. Forskellen i andelen af patienter med stabil sygdom er til gengæld klinisk betydende.

2.4.6 Livskvalitet

Figur 9 viser ændring fra baseline til cyklus 2 dag 1 (C2D1) for EQ-VAS samlet helbred og EORTC QLQ-30 samlet helbred, samlet livskvalitet og domænerne fysisk funktion og *role function* (mulighed for at arbejde, deltage i sociale aktiviteter mv). De angivne p-værdier skal tages med forbehold, da kriterierne for at teste livskvalitet i henhold til den hierarkiske testning ikke er opfyldt.



Figur 2. Change from baseline to cycle 2, day 1 in EORTC QLQ-C30 measures and EQ-VAS [ITT population, May 31, 2019 data cut]

Resultaterne for EQ-VAS samlet helbred (forskul 12,6) og EORTC QLQ-30 og domænerne fysisk funktion (forskul 10,5) og *role function* (forskul 20,6) viser en klinisk relevant forskul for ripretinib ift. placebo. Data for EORTC QLQ-30 samlet helbred og samlet livskvalitet viser kun små forskulle (0,98 og 1,04).

Opfølgingsdata for ripretinib viste et stabilt forløb for de samme parametre, idet det dog bemærkes, at antallet af besvarelser falder fra 73 ved dag 15 til kun 17 ved cyklus 10 dag 1, og således afspejler en mindre og mindre del af ITT-populationen.

Medicinerådets vurdering af livskvalitetseffekt mål

Medicinerådet vurderer, at forskullen i livskvalitet ift. placebo afspejler den hurtige progression i placebo gruppen. Bivirkninger af ripretinib slår ikke umiddelbart igennem på målingerne af patienternes livskvalitet. De patientrapporterede resultater for både den dobbeltblindede og den ublindende periode er behæftet med væsentlig risiko for bias. De meget karakteristiske bivirkninger (fx PPE og gastrointestinale gener) gør det svært at opretholde blindingen.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Sikkerhedspopulationen omfatter alle patienter som modtog mindst en dosis i INVICTUS-studiet (ripretinib n=85 og placebo n= 43). Bemærk, at uønskede hændelser er opgjort for den dobbeltblindede periode ved DCO i maj 2019 svarende til en median behandlingsvarighed for ripretinib på 5,49 måneder. En uønsket hændelse blev vurderet som behandlingsrelateret (bivirkning), hvis den absolutte forskul var mindst 5 % højere ift. placebo gruppen eller hvis den relative forskul var 1,5 gange højere ift. placebo gruppen. Sværhedsgraden blev vurderet med Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [7].



Tabel 7. Uønskede hændelser (INVICTUS dobbeltblindet periode, DCO 31. Maj 2019) [7].
Blændende oplysninger er data-on-file.

	Ripretinib (n=85) (INVICTUS)	Placebo (n=43) (INVICTUS)	Forskel, % (95 % CI)
Patienter med ≥ 1 uønsket hændelse, n (%)	████	████	████
Patienter med ≥ 1 alvorlig uønsket hændelse, n (%)	████	████	████
Patienter med ≥ 1 grad 3-4 (CTCAE) uønsket hændelse, n (%)	42 (49 %)	19 (44 %)	████
Patienter med dosisreduktion, n (%)	7 (8 %)	1 (2 %)	████
Behandlingsophør uanset årsag, n (%)	17 (20 %)	13 (30 %)	████
Behandlingsophør pga. uønsket hændelse, n (%)	4 (5 %)	1 (2 %)	████
Dødsfald grundet uønsket hændelse, n (%)	12 (14 %)	13 (30 %)	-16 % (CI ikke angivet)

CI: Konfidensinterval, CTCAE: Common terminology criteria for adverse events

Alvorlige uønskede hændelser som foranledigede dosisreduktion var gastrointestinale gener, PPE eller arthritis. 12 patienter døde i ripretinib-gruppen som følge af en uønsket hændelse. Heraf 11 som følge af sygdomsprogression, og 1 af ukendt årsag. I placebogruppen døde 13 patienter som følge af en uønsket hændelse. Heraf 11 pga. sygdomsprogression og 2 pga. alvorlig uønskede hændelser (akut nyresvigt og septisk chock).



Uønskede hændelser i den samlede sikkerhedspopulation

I Tabel 8 fremgår uønskede hændelser rapporteret i den samlede sikkerhedspopulation (n=392), som omfattede patienter, som havde indgået i hele studieprogrammet (fase 2 mv.). Herunder meget hyppige uønskede hændelser (> 10 %), grad 3/4 uønskede hændelser og alvorlige uønskede hændelser (≥ 1 %).

Tabel 8. Specifikke uønskede hændelser rapporteret i den samlede sikkerhedspopulation [7]

Type	Alle grader (> 10 %) (n=392)	Grad 3/4 (n=392)	Alvorlig uønsket hændelse (> 1%) (n=392)
træthed / anæmi	51,0 %	4,1 % 14,0 %	1,5 % 3,8 %
alopeci	50,8 %	-	-
kvalme	39,8 %	-	1,8 %
Myalgi	37,8 %	-	-
forstoppelse / mavesmerter	37,2 % -	8,2 %	1,0 % -
diarré	32,7 %	2,0 %	-
PPE	29,8 %	0,5 %	
vægttab	26,5 %		
opkastning	25,8 %	2,6 %	2,0 %
forhøjet lipase	23,7 %	14,8 %	
Muskelspasmer	23,7 %		
artralgi	21,2 %		
hovedpine	20,7 %		
dyspnø	20,2 %	2,0 %	2,3 %
hypertension	19,4 %	6,9 %	
tør hud	17,6 %		
rygsmerter	15,6 %		
hoste	15,6 %		
forhøjet bilirubin i blodet	14,0 %	2,0 %).	1,3 %),
perifert ødem	13,8 %		
hypofosfatæmi	12,2 %	4,1 %	
smerter i ekstremiteterne	12,0 %		
pruritus	11,0 %		
seborroid-keratose	11,0 %		
muskelsvaghed			1 %



Udvalgte bivirkninger beskrevet i produktresuméet

Palmar-plantar erytrodysæstesisyndrom (PPE) blev i det dobbeltblindede studie rapporteret hos 22,4 % (19 ud af 85) af patienterne i mild eller moderat grad, og førte til seponering hos en patient og dosisafbrydelse eller dosisreduktion hos 5 patienter. Der var ingen hændelser i placebogruppen. Denne bivirkning forekom også hyppigt (29,8 %) i den samlede sikkerhedspopulation (n= 392), heraf var 0,5 % af grad 3.

Hypertension forekom i det dobbeltblindede studie hos 15,3 % af de 85 ripretinib-behandlede patienter mod 4,7 % i placebogruppen. I den samlede sikkerhedspopulation forekom hypertension hos 19,4 % af patienterne. Heraf blev 6,9 % klassificeret som grad 3.

Hjerteinsufficiens forekom og førte til seponering hos 1 af de 85 patienter i studiet, og forekom i den samlede sikkerhedspopulation hos 1,5 % (6 ud af 392). 1 % blev klassificeret som grad 3.

Kutan pladecellecarcinom (cuSCC) blev observeret hos 5,9 % (5 ud af 85) af patienterne behandlet med ripretinib, men ingen i placebogruppen. I den samlede sikkerhedspopulation var frekvensen 8,7 %, heraf grad 3 hos 0,5 %.

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Medicinrådet vurderer, at der ikke er afgørende kliniske forskelle ift. placebo i andelen af patienter, der oplever behandlingsrelaterede uønskede hændelser eller grad 3/4 bivirkninger. Kun få patienter fik dosis reduceret eller ophørte behandlingen pga. bivirkninger. De specifikke bivirkninger er velkendte for kinasehæmmere, men i dette tilfælde hyppigst milde til moderate, og kan håndteres ved pausering af behandlingen.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Resultaterne skal ses i lyset af, at PFS og bivirkninger er opgjort for den dobbeltblindede periode, mens den samlede overlevelse er opgjort på tværs af den dobbeltblindede og ublindede periode. Livskvaliteten er opgjort for begge perioder.

Data for PFS viser en relativ sikker forskel fra placebo. Progression blev vurderet som radiologisk progression (vurderet ved en uafhængig blindet assessor), hvilket ikke nødvendigvis er lig med en klinisk forværring.

Bivirkninger fra den dobbeltblindende periode er rapporteret på baggrund af få patienter, men signaler herfra be- eller afkræftes i data fra den samlede sikkerhedspopulation, som udgøres af alle patienter i det samlede studieprogram, der har modtaget minimum én dosis ripretinib.

De patientrapporterede resultater for livskvalitet fra både den dobbeltblindede og den ublindende periode er behæftet med væsentlig risiko for bias, og er baseret på meget få patienter. De meget karakteristiske bivirkninger (fx PPE og gastrointestinale gener) gør det svært at opretholde blindingen.



Resultaterne for overlevelse kompliceres af, at patienterne i placebogruppen progredierede hurtigt og størstedelen herefter krydsede over til aktiv behandling med ripretinib. Herudover fik patienter som progredierede på ripretinib fordoblet deres dosis, og betydningen heraf ift. effekt er ikke endeligt afklaret. Endelig er det uvist, om patienterne i placebogruppen, som ikke krydsede over, modtog anden behandling efter progression.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Ansøgers sundhedsøkonomiske analyse estimerer de inkrementelle omkostninger per vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med ripretinib sammenlignet med ingen aktiv behandling (*best supportive care*, BSC) for patienter med inoperabel eller metastatisk GIST, som tidligere er behandlet med tre eller flere kinasehæmmere inklusiv imatinib. Analysen er baseret på INVICTUS (se afsnit 2.2.1) herunder OS, PFS og tid til behandlingsophør (*'time to treatment discontinuation'*, TTD) data beskrevet i afsnit 2.4.3, 2.4.4 og 3.2.

I hovedanalysen har Medicinrådet modificeret komparatoren, så den afspejler dansk standardbehandling (SoC) bedst muligt. Dette indebærer, at patienterne modtager behandling med pazopanib eller sorafenib i stedet for ingen aktiv behandling og det har betydning for lægemiddelomkostningerne og den forventede OS i modellen (se afsnit 2.3.3). Medicinrådet omtaler derfor komparatoren som SoC i gennemgangen af den sundhedsøkonomiske analyse. Medicinrådet har taget udgangspunkt i OS-data fra ITT-populationen for både ripretinib- og placeboarmen i INVICTUS uden justering for overkrydsning (se afsnit 2.4.4).

3.1 Analyseperspektiv

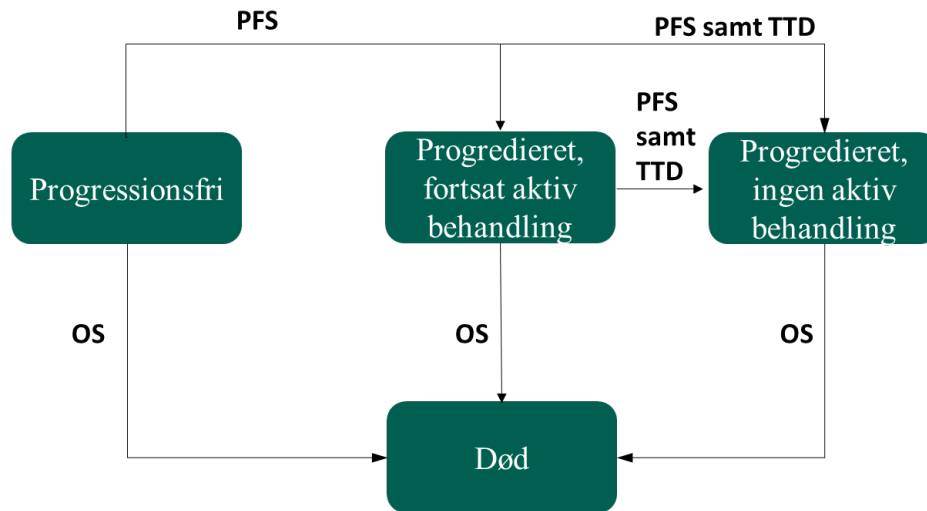
Ansøger har anvendt et begrænset samfundsperspektiv. Den sundhedsøkonomiske model anvender en tidshorison på 40 år svarende til livstidshorison. Gennemsnitsalderen ved modellens start er 60,1 år baseret på gennemsnitsalderen i INVICTUS. Omkostninger og sundhedsgevinster er diskonteret med 3,5 % for hele tidshorisonen.

Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang.

3.2 Model

Ansøger har anvendt en *'partitioned survival model'* til at estimere inkrementelle QALYs og omkostninger ved anvendelse af ripretinib sammenlignet med SoC. Modellen har en cykluslængde på 4 uger, og der anvendes *'half cycle correction'*. Modellen består af fire helbredsstadier, som skitseret i Figur 10.



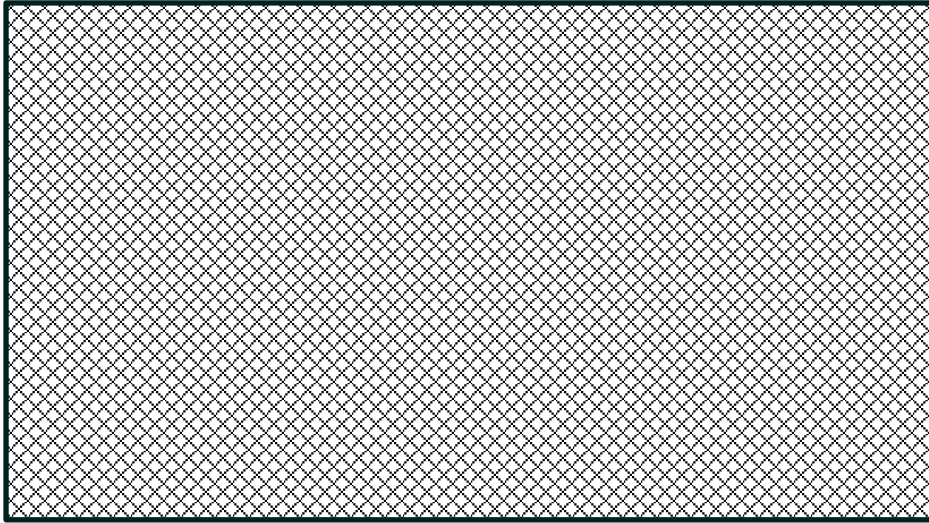
Figur 3. Illustration af den sundhedsøkonomiske model. PFS, OS og TTD henviser til hvilke data fra INVICTUS, der er anvendt til at estimere transitionerne mellem helbredsstadierne. Patienterne kan kun bevæge sig i pilenes retninger. Patienter, der starter i best supportive care kan ikke overgå til 'progredieret, fortsat aktiv behandling'. OS = samlet overlevelse, PFS = progressionsfri overlevelse, TTD = tid til behandlingsophør (time to treatment discontinuation).

I ansøgers model starter patienterne i stadiet 'progressionsfri' uafhængig af behandlingsarm. Ved sygdomsprogression kan patienter behandlet med ripretinib enten overgå til stadiet, 'progredieret, fortsat aktiv behandling' eller stadiet, 'progredieret, ingen aktiv behandling'. Dette er baseret på studiedesignet i INVICTUS, hvor størstedelen af patienterne fortsatte med ripretinib (enten samme dosis eller dobbelt dosis) ved radiologisk progression (se afsnit 2.2.1), og afspejler forventet klinisk praksis i Danmark. Patienter i stadiet, 'progredieret, fortsat aktiv behandling' kan blive i dette stadie eller overgå til 'progredieret, ingen aktiv behandling' ved behandlingsophør. Patienter, der fra starten modtog SoC overgår altid til 'progredieret, ingen aktiv behandling' ved sygdomsprogression. Patienterne kan overgå til det absorberende stadie, 'Død', fra alle andre modelstadier. Modellen indeholder ikke muligheder for efterfølgende behandlingslinjer. I stedet antager Medicinrådet, at de relevante efterfølgende behandlingslinjer i dansk klinisk praksis (se afsnit 1.4) indgår i alle modelstadier for SoC og i stadiet 'progredieret, ingen aktiv behandling' for ripretinib. Hvert stadie i modellen tilskrives en stadiespecifik nytteværdi (se afsnit 3.3).

Transitionerne mellem modellens stadier er baseret på ekstrapolationer pba. data fra INVICTUS, som angivet i Tabel 9. Udover ekstrapolationerne af PFS og OS, som er beskrevet tidligere, anvender ansøger tid-til-behandlingsophør fra INVICTUS til at estimere transitionen til helbredsstadiet 'progredieret, ingen aktiv behandling' for ripretinib i modellen. Ansøger konstruerer et kompositendemål, hvor patienterne både skal have oplevet progression og være ophørt med behandling med ripretinib, før det tælles som en hændelse. Dette er for at afspejle overgangen til helbredsstadiet, 'progredieret, ingen aktiv behandling'. Derved vil en patient, der ikke har oplevet sygdomsprogression, men har ophørt behandling grundet uønskede hændelser stadig fremgå som værende i behandling i modellen. Ansøger har udført ekstrapolationer vha.



eksponentiel, generaliseret gamma, Weibull, log-normal, log-logistisk og Gompertz fordelinger. De ekstrapolerede kurver ses i [REDACTED]



[REDACTED]

Ansøger har valgt [REDACTED] fordeling til at ekstrapolere kompositendemålet i modellen. Ansøger fremhæver, at alle funktioner medfører et godt statistisk og visuelt fit, men vælger [REDACTED], da denne resulterede i de laveste AIC/BIC-værdier.

Table 9. Oversigt over datagrundlag til at bestemme transitionerne mellem modellens helbredsstadier. Alle kliniske data stammer fra INVICTUS.

Overgang til stadie	Datagrundlag	Henvisning
Progredieret, fortsat aktiv behandling	PFS-data for ripretinib	Afsnit 2.4.3
Progredieret, ingen aktiv behandling (Ripretinib)	Komposit endepunkt af PFS samt TTD	Afsnit 3.2
Progredieret, ingen aktiv behandling (BSC)	PFS-data for BSC	Afsnit 2.4.3
Død (Ripretinib)	OS data for ripretinib	Afsnit 2.4.4
Død (SoC)	OS data for placebo ITT-populationen	Afsnit 2.4.4



Medicinerådets vurdering af model

Modellens opbygning afspejler overordnet set den forventede anvendelse af ripretinib i dansk klinisk praksis, hvor patienterne kan fortsætte behandling på trods af sygdomsprogression, hvis de har fortsat gavn.

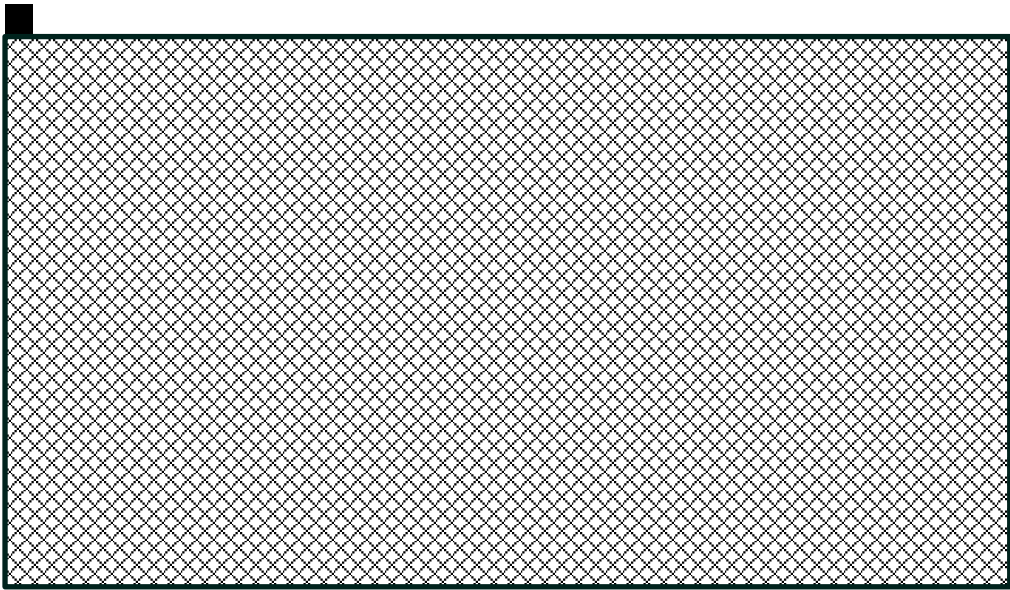
De væsentligste usikkerheder er den estimerede overlevelse både for patienter behandlet med ripretinib og SoC (se afsnit 2.4.4) samt nytteværdien i helbredsstadiet, progredieret, ingen aktiv behandling (se afsnit 3.3). Medicinerådet vurderer, at der er stor usikkerhed om overlevelsen i begge behandlingsarme uagtet, om overlevelsen baseres på ITT-populationerne eller om der justeres for overkrydsning, og Medicinerådet fremhæver at alle fremgangsmåder er baseret på usikre antagelser. Medicinerådet foretager derfor en følsomhedsanalyse for at belyse betydningen af justering for overkrydsning til behandling med ripretinib (for SoC).

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang til at estimere transitionen til helbredsstadiet 'progredieret, ingen aktiv behandling', men bemærker, at behandlingsvarigheden med ripretinib muligvis overestimeres ved ansøgers tilgang. Dette skyldes, at ansøger anvender et kompositendemål, hvor patienten skal have opnået både sygdomsprogression og behandlingsophør, førend det tælles som en hændelse. Derved vil patienter med behandlingsophør eksempelvis grundet uønskede hændelser, som endnu ikke har oplevet sygdomsprogression i modellen antages stadig at være i aktiv behandling. Det er dermed ikke muligt at være progressionsfri uden aktiv behandling i ansøgers model. Medicinerådet bemærker, at denne antagelse kan medføre en overestimering af omkostningerne til ripretinib, men forventer at betydningen af dette er lille.

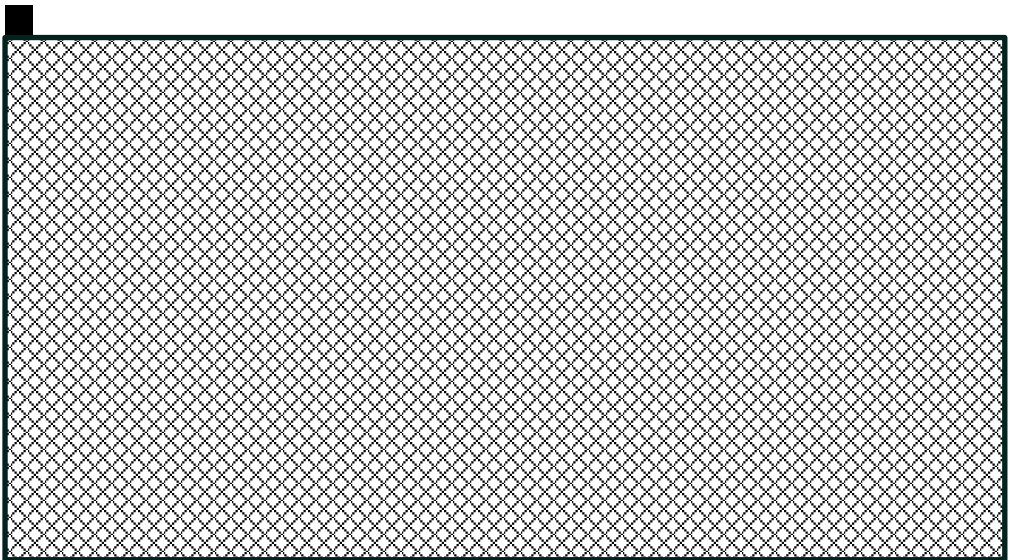
Den modellerede tid i de forskellige helbredsstadier samt samlet behandlingsvarighed og overlevelse ved Medicinerådets foretrukne antagelser er angivet i Tabel 10 og illustreret i [redacted], [redacted] og [redacted].

Tabel 10. Modelleret gennemsnitlig varighed i modelstadierne i Medicinerådets hovedanalyse og følsomhedsanalysen uden justering for overkrydsning

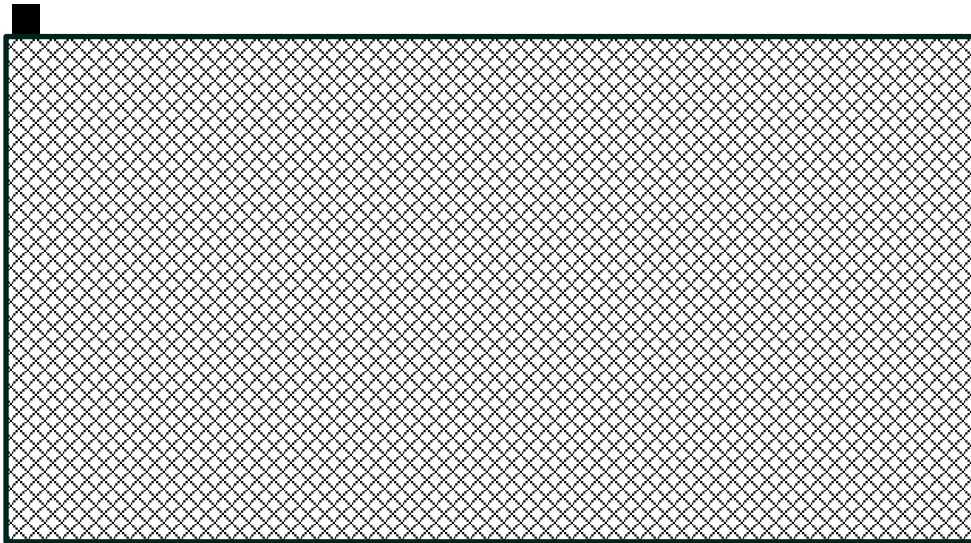
Behandling	Progressions fri	Progredieret, fortsat aktiv behandling	Progredieret, ingen aktiv behandling	Samlet behandlingsvarighed	Samlet overlevelse
Medicinerådets hovedanalyse (ITT-populationer uden justering for overkrydsning)					
Ripretinib	9,8 måneder	7,8 måneder	13,2 måneder	17,6 måneder	29,6 måneder
SoC	2,2 måneder	-	11,6 måneder	-	13,8 måneder
Medicinerådets følsomhedsanalyse (overlevelsen i SoC justeres for overkrydsning)					
Ripretinib	9,8 måneder	7,8 måneder	13,2 måneder	17,6 måneder	29,6 måneder
SoC	2,2 måneder	-	1,7 måneder	-	3,9 måneder



[Redacted text]



[Redacted text]



3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

Ansøger anvender EQ-5D-5L data indsamlet i to kliniske studier til at estimere nytteværdierne i modellens helbredsstadier. Helbredsstadierne, 'progressionsfri' og 'progredieret, fortsat aktiv behandling' er estimeret pba. data fra INVICTUS, mens nytteværdien i 'progredieret, ingen aktiv behandling' stammer fra et andet klinisk studie af patienter med metastatisk eller inoperabel GIST behandlet med regorafenib eller placebo (GRID) [14]. Ansøgers nytteværdier er opsummeret i Tabel 11.

Tabel 11. Oversigt over nytteværdier tilknyttet helbredsstadierne i ansøgers hovedanalyse

Helbredsstadie	Nytteværdi (standardfejl)	Datagrundlag til at udlede nytteværdi	Kilde
Progressionsfri	■	EQ-5D-5L fra patienter indsamlet før progression i begge studiearme i INVICTUS. Gennemsnit estimeret ved ' <i>mixed model for repeated measures</i> ' og brug af danske præferencevægte. ■	INVICTUS
Progredieret, fortsat aktiv behandling	■	EQ-5D-5L fra patienter indsamlet efter progression i begge studiearme i INVICTUS.	INVICTUS



Helbredsstadie	Nytteværdi (standardfejl)	Datagrundlag til at udlede nytteværdi	Kilde
		Gennemsnit estimeret ved ' <i>mixed model for repeated measures</i> ' og brug af danske præferencevægte. [REDACTED]	
Progredieret, ingen aktiv behandling	0,647 (0,343)	EQ-5D-5L fra patienter indsamlet i GRID, hvor der var målinger både ved baseline og efter progression. Anvender publiceret gennemsnitlig nytteværdi, som er baseret på engelske præferencevægte	GRID [14]

Nytteværdier estimeret fra INVICTUS

EQ-5D-5L data blev opsamlet ved baseline, på dag 15 i første behandlingscyklus og herefter på dag 1 i hver behandlingscyklus indtil radiologisk progression. Inden for 7 dage efter behandlingsophør blev der opsamlet en '*end of treatment*' måling.

[REDACTED] Besvarelsesprocenten var ca. 90 % ved alle målinger, men da ansøger kun anvender målingerne foretaget i den dobbeltblindede periode (indtil sygdomsprogression) til sammenligning af behandlingsarmene, var den mediane tid i opfølgning ca. 6 behandlingscykler.

Ansøger konverterede EQ-5D-5L besvarelser til nytteværdier ved brug af en '*Mixed Model for Repeated Measures*' (MMRM) med helbredsstadie som faktor og danske præferencevægte [15]. Nyttværdierne blev analyseret individuelt for hver behandlingsarm (Tabel 12). Data blev opsamlet til og med behandlingscyklus 10 (dag 281), men behandlingsarmene blev kun sammenlignet til og med cyklus 4 (dag 85), da der herefter var for få patienter i blindet SoC-behandling.

Tabel 12. Behandlingsspecifik nytteværdi ved baseline og ændring ift. baseline til og med behandlingscyklus 4 i INVICTUS

	Ripretinib		SoC		Forskel (95 % CI)
	n (% af ITT-population)	Gennemsnit (SE)	n (% af ITT-populationen)	Gennemsnit (SE)	
Baseline	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Forskel ift. baseline ved:					
Dag 15	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



	Ripretinib		SoC		Forskel (95 % CI)
	n (% af ITT- population)	Gennemsnit (SE)	n (% af ITT- populationen)	Gennemsnit (SE)	
Dag 29					
Dag 57					
Dag 85					

[Redacted text block]

Ansøger poolede målingerne fra de to behandlingsarme inddelt efter om målingerne var foretaget før eller efter progression. Målinger foretaget hos patienter efter progression repræsenterede hovedsageligt patienter i ublindt behandling med ripretinib (enten krydset over fra placebo-armen eller randomiseret til ripretinib, men fortsat behandling ved progression). Nyttværdierne for patienter i de to helbredsstadier blev dermed estimeret uafhængig af behandlingsarm (se Tabel 11). Nyttværdierne er aldersjusteret ift. den gennemsnitlige danske befolkning jf. Medicinrådets metodehåndbog.

Ansøger anvender ikke data fra INVICTUS til at estimere nytteværdien for helbredsstadiet 'progredieret, ingen aktiv behandling', da ansøger angiver, at der er for få data fra patienter efter ophørt behandling, og at den sidste måling med EQ-5D-5L blev udført 7 dage efter behandlingsophør, hvorved målingerne ikke afspejler en tilstand, hvor den helbredsrelaterede livskvalitet gradvist reduceres ved progredierende sygdom.

Medicinrådets vurdering af nytteværdier estimeret fra INVICTUS

Medicinrådet vurderer, at de anvendte nytteværdier er repræsentative for de forventede resultater i dansk klinisk praksis og anvender derfor ansøgers estimerede nytteværdier for helbredsstadierne, 'progressionsfri' og 'progredieret, fortsat aktiv behandling'. Ansøger har anvendt data, som angivet i Medicinrådets Metodevejledning, og har redegjort for, at patienternes nytteværdi er afhængig af helbredsstadiet og ikke af den specifikke behandling. Nyttværdierne i begge helbredsstadier afspejler i overvejende grad patienter i behandling med ripretinib. Derfor bør uønskede hændelser ved behandling med ripretinib som udgangspunkt være indeholdt i nytteværdierne.

Nyttværdier estimeret fra GRID

GRID er et fase III, dobbeltblindet, randomiseret klinisk studie, der inkluderede patienter med inoperabel eller metastatisk GIST, som tidligere var behandlet med imatinib og sunitinib. Studiet blev udført på tværs af 57 behandlende centre i 17 lande. 199 patienter



blev randomiseret (2:1) til behandling med regorafenib eller placebo. Helbredsrelateret livskvalitet målt ved EQ-5D-3L indgik som eksplorativt effektmål, og en separat analyse af disse data fra GRID er publiceret [14].

Patienterne udfyldte EQ-5D-3L ved baseline og hver fjerde uge i de første tre måneder. Herefter hver 8. uge og ved behandlingsophør. Spørgeskemaerne blev udfyldt ved begyndelsen af hver klinisk evaluering, før patienten havde kontakt med investigator. Patienterne udfyldte i alt 803 besvarelser fordelt over 185 patienter. Besvarelserne var fordelt over forskellige sygdomsstadier:

- 624 (78 %) før progression og under dobbeltblindet behandling
- 52 (6,5 %) ved første radiologiske progression
- 112 (14 %) efter første radiologiske progression
- 15 (2 %) efter 2. progression.

Alle de publicerede nytteværdier er udregnet vha. engelske præferencevægte, og ansøger har ikke haft adgang til de bagvedliggende data, og har derfor ikke kunnet udregne nytteværdier vha. danske præferencevægte.

77 patienter havde fået foretaget målinger både før og efter første progression. Data fra disse patienter viste en statistisk signifikant reduktion i nytteværdi fra 0,767 før progression til 0,647 efter progression. Ansøger anvender nytteværdien post-progression som et estimat for nytteværdien for helbredsstadiet 'progredieret, ingen aktiv behandling' (se Tabel 11).

Medicinrådets vurdering af nytteværdier estimeret fra GRID

Medicinrådet vurderer, at det er usikkert om den anvendte nytteværdi på 0,647 er repræsentativ for progredierede patienter uden aktiv behandling. Den væsentligste usikkerhed skyldes, at nytteværdien er udregnet vha. engelske præferencevægte og, at nytteværdien er taget ud af sammenhængen i det publicerede studie. I den publicerede analyse sammenlignes de samme patienter før og efter progression, men ansøger anvender kun værdien efter progression i deres analyse og afkobler derved den parrede analyse. I GRID er nytteværdien før progression 0,767 over for 0,806 i INVICTUS, og derved øges den faktiske 'disutility' mellem helbredsstadierne i ansøgers analyse til -0,159 ift. -0,12 som rapporteret i GRID. Medicinrådet anvender i stedet den rapporterede disutility (-0,120) ift. helbredsstadiet 'progressionsfri' til at estimere nytteværdien i 'progredieret, ingen aktiv behandling', som derved bliver 0,686.

Disutilities grundet uønskede hændelser

Ansøger inkluderer et fald i nytteværdierne grundet uønskede hændelser af grad 3-4, der forekommer i mindst 5 % af patienterne i én af behandlingsarmene i INVICTUS. Ansøger antager at de uønskede hændelser forekommer i første modelcyklus og medfører et fald i nytteværdien i den tilsvarende behandlingsarm. De enkelte uønskede hændelser er tilknyttet en disutility, som ansøger har fundet i litteraturen. (se Tabel 13).



Tabel 13. Oversigt over disutilities som følge af uønskede hændelser i ansøgers sundhedsøkonomiske model

UØH af grad 3/4	Frekvens i INVICTUS		Disutility	Kilde
	Ripretinib	BSC		
Anæmi	10,6 %	14,0 %	0,085	[16,17]
Mavesmerter	7,1 %	4,7 %	0,069	[18]
Hypertension	7,1 %	0 %	0,069	[18]

Medicinrådets vurdering af disutilities grundet uønskede hændelser

Det er usikkert om de studier ansøger baserer disutilities på er repræsentative for uønskede hændelser ved metastatisk GIST. Desuden er de stadiespecifikke nytteværdier opsamlet i INVICTUS, hvor patienter, der har oplevet de uønskede hændelser, også har svaret. Derfor vægtes de uønskede hændelser muligvis dobbelt ved ansøgers fremgangsmåde. Medicinrådet anvender dog ansøgers tilgang til disutilities grundet uønskede hændelser, da de ikke har nogen betydning for analysens resultater.

3.4 Omkostninger

Ansøger har inkluderet lægemiddelomkostninger, monitoreringsomkostninger, bivirkningsomkostninger og patientomkostninger. Ansøger har ikke inkluderet administrationsomkostninger eller omkostninger til efterfølgende behandlinger, da ripretinib antages at være sidste behandlingslinje. Medicinrådet anvender ansøgers tilgang.

Det er særligt lægemiddelomkostninger til ripretinib, som har betydning for analysens resultat, da alle andre omkostninger er minimale eller er næsten ens mellem ripretinib og SoC.

3.4.1 Lægemiddelomkostninger

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

Ansøger har anvendt doser for ripretinib som beskrevet i afsnit 1.3. Desuden har ansøger anvendt en relativ dosisintensitet for ripretinib på [REDACTED] baseret på INVICTUS. Ansøger har ikke inkluderet lægemiddelspild idet ansøger vurderer, at der er minimalt spild ved orale behandlinger. Ansøger har ikke inkluderet muligheden for at fordoble dosis af ripretinib efter progression, som tilfældet var i INVICTUS.

SoC-behandlingen er sammensat af en række forskellige lægemidler pba. co-medicineringen i INVICTUS (bl.a. paracetamol, ondansetron og oxycodon). SoC behandlingen er sammensat af de samme lægemidler for både ripretinib og SoC, men med forskellig frekvens af de enkelte lægemidler baseret på forbruget i INVICTUS.



Ansøger omregner dette til en samlet behandlingsspecifik SoC-omkostning, som tilskrives i hver modelcyklus.

Medicinerådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinerådet ændrer lægemiddelomkostningerne i modellen, så disse afspejler nuværende klinisk praksis og den forventede anvendelse af ripretinib i tilfælde af en anbefaling, som svarer til anvendelsen i INVICTUS og i et 'early access program' i England [19]. Medicinerådet antager, at patienter i behandling med ripretinib behandles med 150 mg dagligt indtil progression. I helbredsstadiet 'progredieret, fortsat aktiv behandling' antager Medicinerådet, at 70 % af patienterne (44 ud af 63 patienter) modtager dobbelt dosis ripretinib, mens de resterende fortsætter med 150 mg dagligt, baseret på behandlingsforløbene i INVICTUS (se Figur 1). Medicinerådet udfører en følsomhedsanalyse, hvor det antages, at ingen patienter modtager dobbelt dosis ripretinib efter progression. Denne analyse afspejler den anbefalede EMA dosering, men afviger fra de studiebetingelser, som OS data er opnået under samt fra den forventede anvendelse i klinisk praksis.

Medicinerådet ændrer lægemiddelomkostningerne for helbredsstadier, der ikke indeholder behandling med ripretinib. Disse stadier tilskrives omkostninger til behandling med pazopanib eller sorafenib for at afspejle dansk SoC (afsnit 1.4 og 2.3.3). Medicinerådet antager, at patienterne som gennemsnit vil modtage pazopanib i 75 % af tiden og sorafenib i de resterende 25 % af tiden. Endelig bemærker Medicinerådet, at det er usikkert om alle lægemidlerne til co-medicinering i SoC vil være afholdt af regionerne, men anvender ansøgers tilgang, da de samlede omkostninger til co-medicinering er meget små og stort set ens mellem behandlingsarmene.

Medicinerådet udskifter AIP for ripretinib, pazopanib og sorafenib med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP). Co-medicinering i SoC indgår med priserne estimeret af ansøger (Tabel 14).

Tabel 14. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinerådets hovedanalyse (september 2024)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Ripretinib	50 mg	90 tabletter	■	Amgros
Pazopanib	400 mg	60 tabletter	■	Amgros
Sorafenib	200 mg	112 tabletter	■	Amgros
Co-medicinering under SoC (ripretinib-arm)	-	-	■	Ansøger
Co-medicinering under SoC (SoC-arm)	-	-	■	Ansøger



Dosis af ripretinib, pazopanib og sorafenib i Medicinrådets hovedanalyse er opsummeret i Tabel 15.

Tabel 15. Oversigt over dosis af ripretinib, pazopanib og sorafenib i de forskellige helbredsstadier i den sundhedsøkonomiske model

Lægemiddel	Helbredsstadie			
	Progressionsfri (ripretinib)	Progressionsfri (SoC)	Progredieret, fortsat aktiv behandling	Progredieret, ingen aktiv behandling
Ripretinib	150 mg én gang dagligt	-	150 mg én gang dagligt (30 % af patienterne) 150 mg to gange dagligt (70 % af patienterne)	-
Pazopanib	-	800 mg dagligt (75 % af patienterne)	-	800 mg dagligt (75 % af patienterne)
Sorafenib	-	800 mg dagligt (25 % af patienterne)	-	800 mg dagligt (25 % af patienterne)

3.4.2 Administrationsomkostninger

Ansøger anvender ikke administrationsomkostninger, da disse er minimale ved orale behandlinger.

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang.

3.4.3 Sygdomsrelaterede omkostninger

Ansøger antager, at patienter går til regelmæssig opfølgning afhængig af hvilket helbredsstadie, de befinder sig i. Antagelserne om monitoreringsfrekvenser er baseret på en tidligere NICE vurdering af regorafenib til metastatisk GIST og valideret af en dansk kliniker. Aktiviteter, frekvenser og enhedsomkostninger som tilskrives pr. modelcyklus, fremgår af Tabel 16.



Table 16. Disease-related costs, which are attributed per model cycle used in the Medical Board/Applicant's main analysis

		Frequency per model cycle	Unit cost [DKK]	Source
CT-scanning	Ripretinib	Progression-free: 0,33 pr. model cycle	2585	DRG 2024: 30PR06, CT-scanning, complicated
		Progression, continued active treatment: 0,33 pr. model cycle		
	Progression, no active treatment: 0			
	SoC	Progression-free: 0 Progression, no active treatment: 0		
MR-scanning	Ripretinib	Progression-free: 0,2 pr. model cycle	2511	DRG 2024: 30PR02, MR-scanning, complicated
		Progression, continued active treatment: 0,2 pr. model cycle		
	Progression, no active treatment: 0			
	SoC	Progression-free: 0 Progression, no active treatment: 0		
Blood test	Ripretinib	Progression-free: 0,63 pr. model cycle	22,64	Taktkort 2024 (Laeger.dk 2024b)
		Progression, continued active treatment: 0,63 pr. model cycle		
	Progression, no active treatment: 0			
	SoC	Progression-free: 0 Progression, no active treatment: 0		
Test of liver function	Ripretinib	Progression-free: 0,63 pr. model cycle Progression, continued active treatment: 0,63 pr. model cycle	22,64	Taktkort 2024 (Laeger.dk 2024b)



	Frekvens pr. modelcyklus	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
	Progredieret, ingen aktiv behandling: 0		
	Progressionsfri: 0		
SoC	Progredieret, ingen aktiv behandling: 0		
	Progressionsfri: 0,65 pr. modelcyklus		
	Progredieret, fortsat aktiv behandling: 0,65 pr. modelcyklus		
Ripretinib	Progredieret, ingen aktiv behandling: 0	156,39	Honorartabel (Laeger.dk 2024a)
Konsultation	Progressionsfri: 0,51 pr. modelcyklus		
	Progredieret, ingen aktiv behandling: 0		
SoC			

Ansøger inkluderer desuden engangsomkostninger for både ripretinib og SoC. Disse er angivet i Tabel 17.

Tabel 17. Sygdomsrelaterede engangsomkostninger anvendt i Medicinrådets/ansøgers hovedanalyse

Omkostning	Andel der tilskrives omkostning	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
CT-scanning ved behandlingsstart (kun ripretinib)	90 %	2.585	DRG 2024: 30PR06, CT-scanning, kompliceret
Blodprøve ved behandlingsstart (kun ripretinib)	90 %	22,64	Taktskort 2024 (Laeger.dk 2024b)
Test af leverfunktion ved behandlingsstart (kun ripretinib)	90 %	22,64	Taktskort 2024 (Laeger.dk 2024b)
Palliativ operation (begge arme)	10 %	89.006	DRG2024: 26MP47 - Specialiseret



Omkostning	Andel der tilskrives omkostning	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
			Palliativ indsats, Øvrig
Palliativ strålebehandling (begge arme)	20 %	2.709	DRG 2024: 27MP04 - Strålebehandling, kompleks, 1 fraktion
'End of life' (begge arme)	100 % (antager 30 dage og gangen taksten med 30)	91.620	DRG 2024: 15MP01 - Død eller overflyttet inden for 1 dag

Medicinerådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende sygdomsrelaterede omkostninger. Medicinerådet bemærker, at de samlede omkostninger er små og tæt på identiske mellem ripretinib og SoC. Derfor har de minimal betydning for resultatet.

3.4.4 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med uønskede hændelser ved behandling med henholdsvis ripretinib og SoC. Ansøger anvender de samme uønskede hændelser fra INVICTUS som ved disutilities i de samme frekvenser (se afsnit 3.3). Hver uønsket hændelse tilskrives en udgift baseret på DRG-takster.

Table 18. Omkostninger til bivirkninger anvendt i Medicinerådets/ansøgers hovedanalyse

Uønsket hændelse af grad 3/4	Ripretinib	SoC	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Anæmi	10,6 %	14,0 %	27.121	DRG 2024 16MA10, øvrige sygdomme i blod og bloddannende organer
Mavesmerter	7,4 %	4,7 %	7818	DRG 2024 06MA11, Malabsorption og betændelse i spiserør, mave og tarm, pat. mindst 18 år,



Uønsket hændelse af grad 3/4	Ripretinib	SoC	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
				u. kompl. bidiag.
Hypertension	7,4 %	0 %	18.261	DRG 2024 05MA11, Hypertension

Medicinerådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med bivirkninger, men bemærker at omkostningerne har minimal betydning.

3.4.5 Efterfølgende behandlinger

Ansøger inkluderer ikke omkostninger til efterfølgende behandlinger, da ripretinib antages at være sidste behandlingslinje.

Medicinerådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang, da Medicinerådet tager højde for omkostninger til de efterfølgende behandlinger i dansk klinisk praksis i afsnit 3.4.1.

3.4.6 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet og inkluderer patientens effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 203 DKK pr. time og transportomkostninger på 140 DKK pr. besøg, jf. Medicinerådets værdisætning af enhedsomkostninger. Ansøger antager, at patienternes samlede tidsforbrug er 1 time ved hver CT-scanning, MR-scanning og konsultation. Da disse omkostninger har minimal betydning for analysens resultat, præsenterer Medicinerådet ikke antagelserne yderligere.

Medicinerådets vurdering af patientomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser til estimering af patientomkostninger. Patientomkostninger har minimal betydning for analysens resultat.

3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinerådets hovedanalyse

Medicinerådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, disse fremgår af Tabel 19.



Table 19. Summary of applicant and Medicinrådets main analysis

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henviſning
Inkluderede omkostninger	Lægemedel-, sygdomsrelaterede-, bivirknings- og patientrelaterede omkostninger	Omkostninger til pazopanib og sorafenib inkluderes i standard of care samt efter ophør med ripretinib for at afspejle dansk klinisk praksis	Afsnit 3.4 og 2.3.3
Dosering	Ripretinib: 150 mg dagligt	Dosis som i INVICTUS [REDACTED]	Afsnit 3.4.1 og 2.4.4
Behandlingslængder	Ripretinib: 17,6 måneder SoC: Ikke relevant	Behandling med pazopanib og sorafenib i SoC antages at fortsætte indtil død	Afsnit 3.2
Parametriske funktioner for OS	[REDACTED] for både ripretinib og SoC. OS for SoC er justeret for overkrydsning til aktiv behandling ved "two-stage method" med re-censurering, mens OS for ripretinib ikke er justeret	Kaplan Meier data fra ITT-populationerne fra begge studiearme anvendes til ekstrapolering af OS. Weibull funktion til ekstrapolation af OS for både ripretinib og SoC.	Afsnit 2.4.4
Nytteværdier i modellens helbredsstadier	Progressionsfri = [REDACTED] Progredieret, fortsat aktiv behandling = [REDACTED] Progredieret, ingen aktiv behandling = 0,647	Progredieret, ingen aktiv behandling ændres til 0,686 pba. disutility i matchet analyse af patienter før og efter progression i GRID studiet	Afsnit 3.3

3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

I Medicinrådets hovedanalyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient at være [REDACTED] (1,26 leveår), mens de inkrementelle omkostninger pr. patient er ca. [REDACTED] mio. DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [REDACTED] mio. DKK pr. vundet QALY. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. [REDACTED] DKK, hvilket resulterer i en ICER på



ca [redacted] DKK pr. vundet QALY. Resultaterne fra Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 20.

Det er særligt lægemiddelomkostningerne til ripretinib og forventningen til forlænget overlevelse ved behandling med ripretinib, der driver analysens resultat.

Tabel 20. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Ripretinib	BSC	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Administrationsomkostninger	0	0	0
Sygdomsrelaterede omkostninger	129.531	106.834	22.697
Bivirkningsomkostninger	4.726	4.164	562
Efterfølgende behandling	0	0	0
Patientomkostninger	7.505	321	7.184
Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale leveår	2,34	1,08	1,26
Totale QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]

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

3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

I Tabel 21 fremgår Medicinrådets følsomhedsanalyser. De væsentligste usikkerhedselementer er:

- Usikkerhederne om den forventede overlevelse i komparator-armen, hvor OS i SoC muligvis overestimeres grundet overkrydsning til behandling med ripretinib i INVICTUS (se afsnit 2.4.4).
- Faktisk dosering af ripretinib ved behandling efter progression, hvor Medicinrådet udfører en følsomhedsanalyse, hvor ingen patienter øges til dobbelt dosis efter progression. Denne følsomhedsanalyse stemmer overens med den anbefalede dosering i produktresumeeet, men er væsentlig forskellig fra den faktiske



administrerede dosis i INVICTUS, hvorved det er en afgørende antagelse for denne følsomhedsanalyse, at dosisøgning af ripretinib ikke har nogen effekt på overlevelsen. Denne følsomhedsanalyse overestimerer derfor sandsynligvis omkostningseffektiviteten for ripretinib.



Tabel 21. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

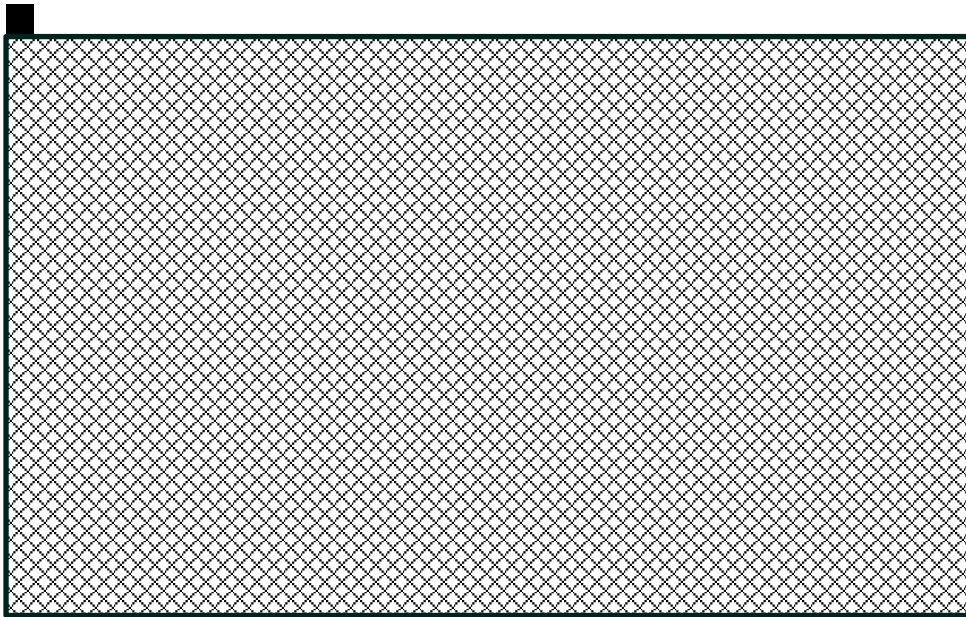
Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen	-	-	■	■	■
Følsomhedsanalyse 1	OS for BSC baseret på placeboarmen i INVICTUS justeret for overkrydsning til ripretinib efter progression	Patienterne i placeboarmen i INVICTUS har med al sandsynlighed en forlænget OS pga. omfattende overkrydsning til ripretinib efter progression. Medicinrådet vurderer, at resultaterne fra populationen uden justering for overkrydsning stemmer bedre overens med forventningerne i dansk klinisk praksis, men foretager denne følsomhedsanalyse for at belyse den eventuelle betydning af overkrydsning i studiet. (se afsnit 2.4.4)	■	■	■
Følsomhedsanalyse 2	Dosis af ripretinib følger produktresumeeet	I INVICTUS modtog 70 % af patienterne dobbelt dosis ripretinib efter progression. Dette er dog	■	■	■



Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
-----------	-------------------	-----------	--------------------	----------------------------	--

ikke inkluderet i den anbefalede EMA dosis. Medicinrådet forventer, at man i klinisk praksis vil dosere som i INVICTUS, men foretager denne følsomhedsanalyse for at belyse omkostningseffektiviteten i det tilfælde, at dosis ikke øges efter progression. Denne analyse overestimerer sandsynligvis omkostningseffektiviteten, da OS er estimeret pba. data fra INVICTUS (se afsnit 3.3)

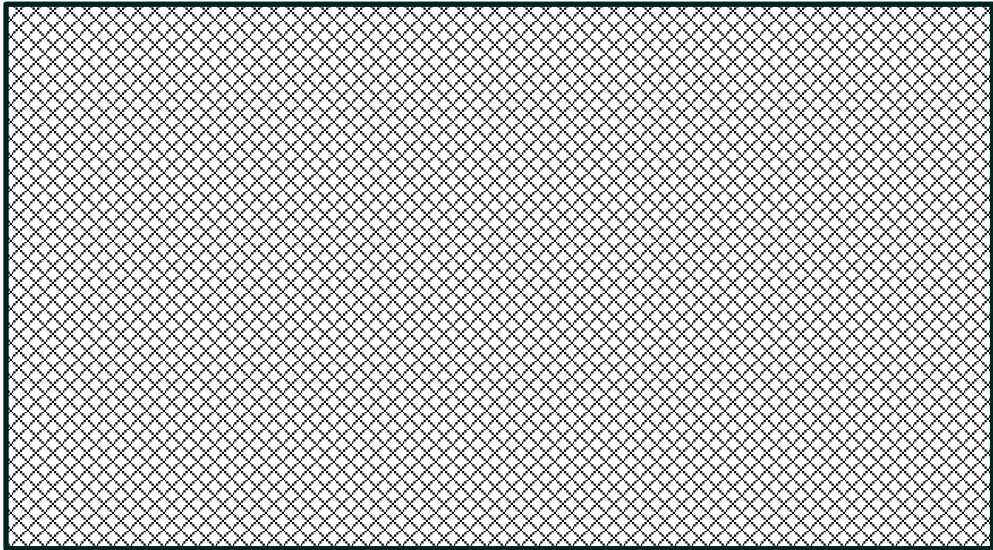
Kurven nedenfor viser ICER som funktion af den procentvise rabat på ripretinibs pris ([redacted]).



Probabilistisk følsomhedsanalyse

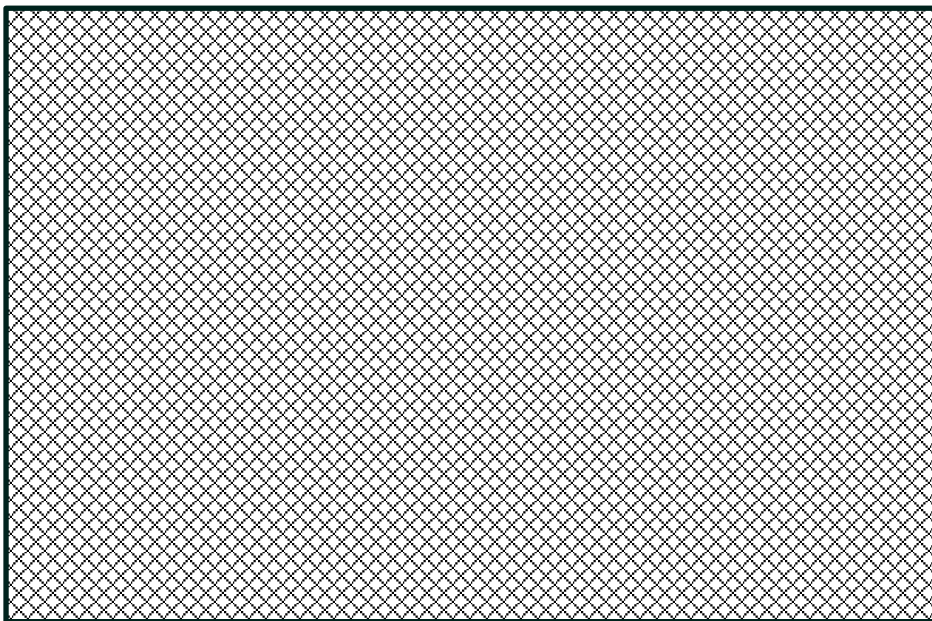
Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I en sådan følsomhedsanalyse benyttes sandsynlighedsfordelinger og specifikke plausible fordelinger for modellens enkelte input fremfor at benytte punktestimaterne. Modellens resultater simuleres et stort antal gange for at estimere den samlede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

I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet de centrale parametre som funktionskonstanter for ekstrapolation af PFS og OS, nytteværdierne i de tre helbredsstadier og dosisintensitet for ripretinib. Den fulde liste over inkluderede parametre og sandsynlighedsfordelinger findes i bilaget afsnit 8.2.



Gennemsnitsresultaterne af den probabilistiske følsomhedsanalyse baseret på antagelserne i Medicinrådets hovedanalyse indikerer inkrementelle omkostninger på ca. [redacted] DKK [redacted] QALY, hvilket resulterer i en gennemsnits ICER på ca. [redacted] DKK pr. QALY. Analysen indikerer, at de endelige resultater er væsentligt afhængige af variationer i de enkelte parametre, da der er relativt stor spredning om både inkrementelle QALYs og omkostninger. Stort set alle simuleringer viser dog, at behandling med ripretinib både er forbundet med flere QALYs og højere omkostninger end SoC.

[redacted] viser 'cost effectiveness acceptability curve' (CEAC) pba. den probabilistiske følsomhedsanalyse.



I CEAC aflæses sandsynligheden for at enten ripretinib eller SoC kan antages at være omkostningseffektiv ud fra antagelserne i Medicinrådets hovedanalyse ved forskellige niveauer af betalingsvillighed. Denne analyse indikerer, at ved en betalingsvillighed på [REDACTED] DKK pr. QALY vil ripretinib med 50 % sandsynlighed være at betragte som det omkostningseffektive alternativ i analysen.

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 11 patienter om året, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med ripretinib.

Ansøger baserer dette på incidensen i Danmark (ca. 60 patienter om året), og en antagelse om, at 40 % af disse vil have metastatisk eller inoperabel GIST og modtage imatinib i første behandlingslinje. Ansøger antager, at 95 % af disse vil modtage behandling med sunitinib i anden linje, at ca. 1/3 vil bortfalde inden tredjelinjebehandling med regorafenib enten pga. dødsfald eller utilstrækkelig performance status. Endelig antager ansøger, at ca. 70 % af patienterne (11 i alt) behandlet med regorafenib vil være kandidater til behandling med ripretinib ved progression. Da den gennemsnitlige behandlingsvarighed er ca. 1 år, antager ansøger, at antallet af patienter i behandling er konstant i år 1-5. Ansøger antager, at alle patienter,



der er kandidater til ripretinib, vil blive behandlet med dette fra år 1, hvis ripretinib anbefales.

Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet vurderer, at ansøgers estimat er realistisk og anvender derfor dette.

Tabel 22. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Ripretinib	11	11	11	11	11
BSC	0	0	0	0	0
Anbefales ikke					
Ripretinib	0	0	0	0	0
BSC	11	11	11	11	11

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af ripretinib 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. [REDACTED] DKK i år 5.

Tabel 23. Medicinerådets 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	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



5. 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
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. 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.
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. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment Report - Qinlock. 2021.
8. European Medicines Agency. Qinlock- ANNEX I - SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. 2021.
9. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. avapritinib til behandling af inoperabel eller metastatisk gastrointestinal stromal tumor med D842V mutation i PDGFRA. 2024.
10. Blay JY, Serrano C, Heinrich MC, Zalcberg J, Bauer S, Gelderblom H, et al. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(7):923–34.
11. Zalcberg JR, Heinrich MC, George S, Bauer S, Schöffski P, Serrano C, et al. Clinical Benefit of Ripretinib Dose Escalation After Disease Progression in Advanced



Gastrointestinal Stromal Tumor: An Analysis of the INVICTUS Study. *Oncologist*. 2021;26(11):e2053–60.

12. von Mehren M, Heinrich MC, George S, Zalcborg JR, Bauer S, Gelderblom H, et al. 1540P Ripretinib as ≥ 4 th-line treatment in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor: Long-term update from the phase III INVICTUS study. *Annals of Oncology*. 2021;32:S1120–1.
13. Schöffski P, George S, Heinrich MC, Zalcborg JR, Bauer S, Gelderblom H, et al. Patient-reported outcomes in individuals with advanced gastrointestinal stromal tumor treated with ripretinib in the fourth-line setting: analysis from the phase 3 INVICTUS trial. *BMC Cancer*. 2022;22(1).
14. Poole CD, Connolly MP, Chang J, Currie CJ. Health utility of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) after failure of imatinib and sunitinib: findings from GRID, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of regorafenib versus placebo. *Gastric Cancer*. 2015;18(3):627–34.
15. Jensen CE, Sørensen SS, Gudex C, Jensen MB, Pedersen KM, Ehlers LH. The Danish EQ-5D-5L Value Set: A Hybrid Model Using cTTO and DCE Data. *Appl Health Econ Health Policy*. 2021;19(4):579–91.
16. Harrow BS, Eaton CB, Roberts MB, Assaf AR, Luo X, Chen Z. Health Utilities Associated with Hemoglobin Levels and Blood Loss in Postmenopausal Women: The Women’s Health Initiative. *Value in Health*. 2011;14(4):555–63.
17. Hoyle M, Crathorne L, Peters J, Jones-Hughes T, Cooper C, Napier M, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of cetuximab (mono- or combination chemotherapy), bevacizumab (combination with non-oxaliplatin chemotherapy) and panitumumab (monotherapy) for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy (review of technology appraisal No.150 and part review of technology appraisal No. 118): a systematic review and economic model. *Health Technol Assess*. 2013;17(14).
18. Doyle S, Lloyd A, Walker M. Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2008;62(3):374–80.
19. Lim SY, Ferro-López L, Barquin E, Lindsay D, Thway K, Smith MJ, et al. Efficacy and Safety of Ripretinib in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors within an Expanded Access Program: A Cohort Study. *Cancers (Basel)*. 2024;16(5).



6. 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
Sine Lykkedegn* <i>Ledende overlæge</i>	Region Syddanmark
Kristin Skougaard* <i>Ledende overlæge</i>	Region Sjælland
Martin Højgaard <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Rikke Løvendahl Eefsen <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Troels K. Bergman <i>Klinisk professor</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Lisbeth Lund Jensen <i>Ledende overlæge</i>	Dansk Patologiselskab
Tina Klitmøller Agander <i>Overlæge</i>	Dansk Patologiselskab
Anders Krarup-Hansen <i>Overlæge, klinisk lektor</i>	Inviteret af forpersonen
Nete Franklin Sørensen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Carsten Levin <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

*Har ikke deltaget i arbejdet med denne vurdering.



7. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	27. november 2024	Godkendt af Medicinrådet.



8. Bilag

8.1 Bilag 1. Performance score i INVICTUS opgjort ved baseline og ved første progression

Tabel 24. Oversigt over performance score opgjort ved studiets baseline og ved første progression

At Progression or Discontinuation During DB Period							
At Randomization		Ripretinib (N=83)*			Placebo (N=43)**		
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■



8.2 Bilag 2. Parametre i ansøgers probabilistiske følsomhedsanalyse

Table 25. Liste over parametre i ansøgers probabilistiske følsomhedsanalyse og de resulterende nedre og øvre grænser, når modellen er tilpasset Medicinrådets hovedanalyse

Parameter	Sandsynlighedsfordeling	Gennemsnit (nedre til øvre grænse)
Tidshorisont	■	■
Alder ved start	■	■
Andel mænd	■	■
Diskonteringsrate (omkostninger)	■	■
Diskonteringsrate (leveår)	■	■
Ripretinib - OS		■
Ripretinib – PFS, log normal konstant	■	■
Ripretinib – PFS, log normal ln_sig	■	■
BSC – OS		■
BSC – PFS, log normal konstant	■	■
BSC – PFS, log normal ln_sig	■	■
Nytteværdi (progressionsfri)	■	■
Nytteværdi (progredieret, fortsat aktiv behandling)	■	■
Nytteværdi (progredieret, ingen aktiv behandling)	■	■



Parameter	Sandsynlighedsfordeling	Gennemsnit (nedre til øvre grænse)
Disutility ved uønskede hændelser, ripretinib	■	■
Disutility ved uønskede hændelser, BSC	■	■
Dosisintensitet for ripretinib	■	■
Ripretinib lægemiddelspild (% af én pakning pr. patient)	■	■
BSC lægemiddelomkostninger pr. modelcyklus (alle stadier for ripretinib)	■	■
Ripretinib omkostning ved behandlingsstart	■	■
BSC lægemiddelomkostninger pr. modelcyklus (alle stadier for BSC)	■	■
Dosisintensitet for BSC	■	■
Sygdomsrelaterede omkostninger pr. modelcyklus (ripretinib, aktiv behandling)	■	■
Sygdomsrelaterede omkostninger pr. modelcyklus (prograderet, ingen aktiv behandling)	■	■
Sygdomsrelaterede omkostninger pr. modelcyklus (progressionsfri i BSC)	■	■



Parameter	Sandsynlighedsfordeling	Gennemsnit (nedre til øvre grænse)
Engangsomkostning, palliativ operation + strålebehandling	■	■
Omkostning ved død	■	■
Omkostning ved uønskede hændelser, ripretinib	■	■
Omkostning ved uønskede hændelser, BSC	■	■
Patientomkostninger pr. modelcyklus (ripretinib, aktiv behandling)	■	■
Patientomkostninger pr. modelcyklus (progredieret, ingen aktiv behandling)	■	■
Patientomkostninger pr. modelcyklus (progressionsfri, BSC)	■	■
Patientomkostning ved behandlingsstart, ripretinib	■	■

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk