

Medicinrådets anbefaling vedr. avapritinib til behandling af avanceret systemisk mastocytose

Monoterapi til voksne patienter med aggressiv systemisk mastocytose (ASM), systemisk mastocytose med associeret hæmatologisk neoplasma (SM-AHN) eller mastcelleleukæmi (MCL) efter mindst én systemisk behandling

Anbef



Dokumentoplysninger

Godkendt 22. maj 2024

Ikrafttrædelsesdato 22. maj 2024

Dokumentnummer 191045

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Avapritinib (Avakyt)

Indikation Monoterapi til behandling af voksne patienter med aggressiv systemisk mastocytose (ASM), systemisk mastocytose med associeret hæmatologisk neoplasma (SM-AHN) eller mastcelleleukæmi (MCL) efter mindst én systemisk behandling.

Lægemiddelfirma Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.

ATC-kode L01EX18

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 31. marts 2023

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 16. februar 2024

Medicinrådet har anmodet ansøger om supplerende information Den 4. marts, den 7. marts og den 22. marts 2024

Supplerende information fra ansøger modtaget Den 6. marts, den 13. marts og den 22. marts 2024

Udkast til rapport sendt til Amgro og virksomheden 12. april 2024

Rådets anbefaling 22. maj 2024

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 12 uger og 2 dage (62 arbejdsdage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende kroniske myeloproliferative sygdomme (inkl. kronisk myeloid leukæmi)



Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler** avapritinib til behandling af voksne patienter med avanceret systemisk mastocytose. Det er en gruppe af sjældne sygdomme, som medfører nedsat livskvalitet og kort levetid, fordi der sker en ophobning af mastceller, der både giver stærke gener og organskade.

Avapritinib gives til patienter, der har fået sygdomsforværring eller bivirkninger efter behandling med midostaurin eller anden systemisk behandling. Patienterne opnår et hurtigt respons og bedring i livskvalitet sammenlignet med tiden før behandling. Det er usikkert, om patienterne også lever længere, og der kan også være alvorlige bivirkninger ved behandlingen.

Der er aktuelt ikke andre relevante behandlingsalternativer til disse få patienter med alvorlig sygdom. Selvom omkostningerne er høje, vurderer Medicinerådet derfor, at omkostningerne til behandlingen med avapritinib er acceptable. Det gælder især patienter, der har svær kvalme og opkastning under behandling med midostaurin.

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

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinerådet, 23. maj 2024



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet avapritinib til behandling af patienter med avanceret systemisk mastocytose. Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Blueprint Medicines.

Systemisk mastocytose

Mastocytose er en gruppe af sygdomme, hvor antallet af mastceller i organismen er kraftigt øget. Sygdommen opdeles i kutan eller systemisk mastocytose, afhængigt af om mastcellerne kun ophober sig i huden eller også i andre organer som mavetarmkanal og knoglemarv.

Sygdommene findes både i fredelige (indolente) og mere sjældne aggressive livstruende former. Patienter med indolent systemisk mastocytose kan opleve mavesmerter, diarré, koncentrations- og hukommelsesbesvær, osteoporose samt muskel- og ledsmerter.

Avanceret systemisk mastocytose

Avanceret systemisk mastocytose omfatter tre forskellige typer: Aggressiv systemisk mastocytose (ASM), systemisk mastocytose med en associeret hæmatologisk neoplasi (ikke indolent SM-AHN) og mastcelleleukæmi (MCL). Især sidstnævnte har dårlig prognose. Ved disse former ses fx vægttab, træthed, påvirket almentilstand, væske i bughulen og knoglelæsioner samt påvirkning af fx lever, milt og knoglemarv. I Danmark bliver ca. tre nye patienter om året diagnosticeret med behandlingskrævende avanceret systemisk mastocytose. Overlevelsen fra diagnosetidspunkt varierer typisk mellem 1 og 4 år, afhængigt af hvilken type der er tale om, samt hvilken behandling der er givet.

Nuværende behandling i Danmark

De fleste patienter med behandlingskrævende avanceret systemisk mastocytose bliver behandlet med midostaurin i 1. linje. Mange oplever dog så svær kvalme og opkastning, at det er nødvendigt at nedsætte dosis betydeligt. Der er aktuelt ikke andre gode behandlingsalternativer i 2. linje. Cladribin anvendes kun sjældent i dansk klinisk praksis.

Avapritinib

Avapritinib er en oral type 1 kinasehæmmer (TKI), der hæmmer proteinet KIT D816 og dermed nedsætter aktiveringen af mastceller. Avapritinib er kun godkendt af det europæiske lægemiddelagentur (EMA) til behandling af patienter, som tidligere har fået mindst en systemisk behandling (oftest midostaurin). Anbefalet startdosis er 200 mg dagligt.

Effekt og sikkerhed

Effekten af avapritinib er undersøgt i to enkeltarmede studier (EXPLORER og PATHFINDER) med i alt 189 patienter, der fik avapritinib i forskellige linjer og doser.



Medicinrådets vurdering af effekt er baseret på data for de 47 patienter, der fik avapritinib i en dosis på 200 mg efter mindst en systemisk behandling og havde et evalueret respons.

Ca. 60 % opnåede respons, som i studiet var defineret som komplet eller partielt respons eller klinisk forbedring efter behandling med avapritinib. Respons for de tre forskellige SM-typer var 63 % for ASM, 66 % for SM-AHN og 40 % for MCL.

Patienterne oplevede en hurtig stigning i livskvalitet (fra ca. 37 til 52 point efter 15 dages behandling med avapritinib), som synes stabil ved de efterfølgende opfølgninger.

Efter 12 og 24 måneders behandling med avapritinib var hhv. 83 % og 68 % af patienterne fortsat i live. Det er dog meget usikkert, om patienterne lever længere efter behandling med avapritinib, da opfølgningstiden er kort (median 14,6 måneder), og der mangler sammenligning med relevant kontrolgruppe. Indirekte sammenligning af overlevelse med anden behandling i 2. linje er forsøgt, men er meget tvivlsom, da det baserer sig på retrospektivt studie, hvor data for flere forskellige lægemidler (kaldet BAT, som består af midostaurin, cladribin m.fl.) er slået sammen.

Det er også vanskeligt at vurdere effekten af avapritinib i de forskellige SM-typer, hvor patienter med SM-AHN udgør størstedelen af patientgruppen, og resultaterne for ASM og MCL derfor er baseret på meget få patienter.

Sikkerhed for avapritinib er opgjort for 126 patienter. Heri indgår bl.a. også patienter, som ikke tidligere havde modtaget systemisk behandling. Alle patienter oplevede mindst en uønsket hændelse. Det nødvendiggjorde dosisreduktion for 3 ud af 4 patienter og ophør med behandlingen for 1 ud af 5 patienter. Mere end 1 ud af 3 patienter havde en alvorlig hændelse (hyppigst anæmi eller intrakraniell blødning).

Sammenlignet med cladribin synes avapritinib at være forbundet med færre alvorlige bivirkninger såsom anæmi og trombocytopeni. Ift. midostaurin er forekomsten af kvalme og opkastning mindre ved avapritinib. Skift til avapritinib kan derfor være et muligt alternativ til patienter, der oplever svær kvalme og opkastning ved midostaurin.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets hovedanalyse er en *cost-utility*-analyse baseret på en *partitioned survival*-model, der afspejler sygdomsforløbet for patienter, som behandles med avapritinib eller BAT. Herudover er der tilknyttet en semi-Markov-model, som simulerer sygdomsforløbet for en lille andel af patienterne, som forventes at få allogeen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT).

Modellen er baseret på data fra de kliniske studier af avapritinib (PATHFINDER og EXPLORER) og et retrospektivt studie af BAT (BLU-285-2405) samt ekstern litteratur, som bl.a. anvendes til at belyse den helbredsrelaterede livskvalitet.

Medicinrådet er meget forbeholden over for resultaterne af ansøgers sundhedsøkonomiske analyse grundet betydelige usikkerheder i det kliniske sammenligningsgrundlag sammenholdt med flere tvivlsomme kliniske antagelser. Analysen kan dog give et groft estimat om omkostningseffektiviteten ved at ibrugtage



avapritinib. Derfor præsenterer Medicinrådet som udgangspunkt resultaterne af ansøgers analyser, men med enkelte ændringer, i det omfang det er muligt at afspejle dansk klinisk praksis.

I Medicinrådets hovedanalyse estimeres de inkrementelle omkostninger mellem avapritinib og BAT at være ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten estimeres at være ca. 1,47 QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.

Den strukturelle usikkerhed i analysen dækker primært over, at den relative effekt er baseret på en pulje af komparatorer, som ikke afspejler dansk klinisk praksis. Det har ikke været muligt at belyse effekt og omkostninger for de enkelte lægemidler. De resterende markante usikkerheder relaterer sig til specifikke parametre i modellen og datagrundlaget herfor. Derudover anvender partitioned survival-modellen 'tid i behandling' (ToT) som proxy for progressionsfri overlevelse (PFS) i BAT-armen.

Scenarieanalyser

Medicinrådet har udarbejdet scenarieanalyser, som afspejler situationen, hvor en patient i første linje skifter fra midostaurin til avapritinib pga. svær kvalme og opkastning af midostaurin, og situationen, hvor en patient er suboptimalt behandlet på midostaurin og kan skiftes til en større dosis avapritinib. Det forudsættes som udgangspunkt, at effekten er ens (mg til mg).

Analyserne sammenligner lægemiddelpriser for midostaurin og avapritinib for 30 dage og 1 års behandling ved skift fra 200 mg eller 100 mg midostaurin til den tilsvarende dosis avapritinib samt skift fra 50 mg midostaurin til 100 mg avapritinib for patienter, som er suboptimalt behandlet på midostaurin.

Resultaterne af den inkrementelle omkostningsanalyse viser, at avapritinib på månedsbasis er ca. [REDACTED] DKK og [REDACTED] DKK billigere end hhv. 100 og 200 mg midostaurin. På årsbasis er avapritinib ca. [REDACTED] DKK og [REDACTED] DKK billigere end hhv. 100 og 200 mg midostaurin. Sammenlignes mellem skift fra 50 mg midostaurin til 100 mg avapritinib for patienter, som er suboptimalt behandlede på midostaurin, er avapritinib på månedsbasis ca. [REDACTED] DKK dyrere end midostaurin og ca. [REDACTED] DKK dyrere på årsbasis.

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

| | Avapritinib | BAT | Forskel |
|----------------------------|-------------|-------------|-------------|
| Totale omkostninger | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Totale leveår | 3,97 | 2,84 | 1,12 |
| Totale QALY | 2,84 | 1,38 | 1,47 |



| | Avapritinib | BAT | Forskel |
|---|-------------|-------------------------------|---------|
| Forskel i omkostninger pr. vundet leveår | | Beregnet med AIP: 5.792.543 | |
| | | Beregnet med SAIP: [REDACTED] | |
| Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER) | | Beregnet med AIP: 4.442.859 | |
| | | Beregnet med SAIP: [REDACTED] | |

Budgetkonsekvenser

Medicinerådet estimerer, at der aktuelt er [REDACTED] med avanceret systemisk mastocytose i 1. linjebehandling med midostaurin, som kan blive kandidater til behandling med avapritinib i 2. linje i Danmark (prævalent population), og som forventes at kunne kandidere til behandling med avapritinib i 2. linje. Herudover forventer Medicinerådet 1 ny patient hvert 2. år. Anvendelse af avapritinib vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 4 mio. DKK i år 5.



Indholdsfortegnelse

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 1. | Baggrund | 13 |
| 1.1 | Om vurderingen | 13 |
| 1.2 | Systemisk mastocytose | 13 |
| 1.2.1 | Prognose | 14 |
| 1.3 | Nuværende behandling | 15 |
| 1.4 | Avapritinib..... | 15 |
| 2. | Effekt og sikkerhed | 16 |
| 2.1 | Litteratursøgning | 16 |
| 2.2 | Kliniske studier | 17 |
| 2.2.1 | EXPLORER (avapritinib) | 18 |
| 2.2.2 | PATHFINDER (avapritinib) | 18 |
| 2.2.3 | BLU-285-2405 (BAT)..... | 19 |
| 2.3 | Population, intervention, komparator og effektmål..... | 20 |
| 2.3.1 | Population..... | 20 |
| 2.3.2 | Intervention | 22 |
| 2.3.3 | Komparator | 22 |
| 2.3.4 | Effektmål | 23 |
| 2.4 | Sammenligning af effekt | 24 |
| 2.4.1 | Analysemetode for sammenligning af effekt..... | 24 |
| 2.4.2 | Oversigt over effektestimater | 24 |
| 2.4.3 | Overlevelse (OS)..... | 25 |
| 2.4.4 | Progressionsfri overlevelse (PFS) | 29 |
| 2.4.5 | Respons (ORR)..... | 31 |
| 2.4.6 | Tid til respons..... | 32 |
| 2.4.7 | Helbredsrelateret livskvalitets effektmål..... | 32 |
| 2.5 | Sammenligning af sikkerhed | 33 |
| 2.6 | Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed | 38 |
| 2.7 | Mulig anvendelse i dansk klinisk praksis..... | 38 |
| 3. | Sundhedsøkonomisk analyse | 39 |
| 3.1 | Analyseperspektiv..... | 39 |
| 3.2 | Model..... | 40 |
| 3.3 | Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet..... | 42 |
| 3.3.1 | Helbredsrelateret livskvalitet i det progressionsfri stadie | 42 |
| 3.3.2 | Livskvalitet i det progredierede stadie..... | 42 |
| 3.3.3 | Fald i nytteværdi pga. bivirkninger | 43 |
| 3.4 | Omkostninger | 44 |
| 3.4.1 | Lægemedelomkostninger | 44 |
| 3.4.2 | Administrationsomkostninger | 47 |
| 3.4.3 | Monitoreringsomkostninger | 48 |



| | | |
|-----------|--|-----------|
| 3.4.4 | Bivirkningsomkostninger | 48 |
| 3.4.5 | Patientomkostninger | 49 |
| 3.5 | Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse | 49 |
| 3.6 | Resultater..... | 49 |
| 3.6.1 | Resultat af Medicinrådets hovedanalyse..... | 49 |
| 3.6.2 | Medicinrådets følsomhedsanalyser | 50 |
| 3.6.3 | Scenarieanalyse – skift fra midostaurin til avapritinib..... | 53 |
| 4. | Budgetkonsekvenser..... | 54 |
| 4.1 | Estimat af patientantal og markedsandel | 54 |
| 4.2 | Resultat af budgetkonsekvensanalysen | 55 |
| 5. | Diskussion | 56 |
| 6. | Referencer..... | 57 |
| 7. | Sammensætning af fagudvalg | 59 |
| 8. | Versionslog..... | 60 |
| 9. | Bilag | 61 |
| 9.1 | Bilag A Baselinekarakteristika | 61 |
| 9.2 | Bilag B Data fra EXPLORER | 65 |
| 9.2.1 | Overlevelse (OS)..... | 65 |
| 9.2.2 | Progressionsfri overlevelse (PFS) | 65 |
| 9.2.3 | Respons (ORR)..... | 65 |
| 9.3 | Bilag C miWG-MRT-ECNM Response Criteria in Advanced Systemic Mastocytosis | 66 |
| 9.4 | Bilag D Helbredsrelateret livskvalitetsdata | 68 |
| 9.5 | Bilag E Monitoreringsomkostninger | 72 |



Om Medicinrådets anbefalinger

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

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

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

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

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

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

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

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



Begreber og forkortelser

| | |
|------------------------|--|
| AdvSM: | Avanceret systemisk mastocytose |
| ASM: | Aggressiv systemisk mastocytose |
| AdvSM-SAF: | <i>Advanced Systematic Mastocytosis symptom assessment form</i> |
| AE: | Uønskede hændelser |
| AHN: | Associeret hæmatologisk neoplasi |
| AIP: | Apotekernes indkøbspris |
| AIC: | <i>Aikaikes Information Criteria</i> |
| BIC: | <i>Bayesian Information Criteria</i> |
| BAT: | Bedste tilgængelige behandling |
| CI: | Konfidensinterval |
| CR: | Komplet respons |
| CRh: | Komplet respons med delvis restitution af perifer blodtælling |
| CTCAE: | Fælles terminologikriterier for uønskede hændelser |
| DK: | Danmark |
| DKK: | Danske kroner |
| DOR: | Responsvarighed |
| DRG: | Diagnose Relaterede Grupper |
| ECNM: | <i>European competence network on mastocytosis</i> |
| ECOG: | <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> |
| EKG: | Elektrokardiogram |
| EMA: | Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>) |
| EORTCQL Q-C-30: | <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire</i> |
| EPAR: | <i>European Public Assessment Report</i> |



| | |
|------------------|--|
| HCT: | Hæmatokritværdi |
| HIV: | Human immundefektvirus |
| HR: | Hazard ratio |
| HRQoL : | Helbredsrelateret livskvalitet |
| HSCT: | Hæmatopoietisk stamcelletransplantation |
| ICER: | <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> |
| ISM: | Indolent systemisk mastocytose |
| ITT: | <i>Intention-to-treat</i> |
| KM: | Kaplan-Meier |
| MCL: | Mastcelleleukæmi |
| MCL-AHN: | <i>Mast Cell Leukaemia Associated Haematologic Neoplasm</i> |
| mIWG-MRT: | <i>Modified International Working Group Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment</i> |
| NA: | <i>Not applicable</i> |
| NICE: | <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> |
| NR: | <i>Not reported</i> |
| NS: | Ikke signifikant |
| OR: | <i>Odds ratio</i> |
| ORR: | Respons |
| OS: | Overlevelse |
| PartSA: | <i>Partitioned survival</i> |
| PD: | Progressiv sygdom |
| PF: | Progressionsfri |
| PFS: | Progressionsfri overlevelse |
| PGIS: | <i>Patient reported symptoms and quality of life using the Patient Global Impression of Symptom Severity scale</i> |
| PICO: | <i>Population, intervention, komparator og effektmål (Population, Intervention, Comparator and Outcome)</i> |



| | |
|----------------|---|
| PP: | <i>Per Protocol</i> |
| PR: | Partielt respons |
| PSA: | Probabilistisk følsomhedsanalyse |
| QALY: | Kvalitetsjusteret leveår (<i>Quality-Adjusted Life-Year(s)</i>) |
| QTc: | Korrigeret QT-interval |
| QTcF: | Korrigeret QT-interval ved brug af <i>Fridericia Formular</i> |
| RAC-RE: | <i>Response assessment committee adjudicated response-evaluable</i> |
| RCT: | Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>) |
| RR: | Relativ risiko |
| SAE: | Alvorlige uønskede hændelser |
| SAIP: | Sygehusapotekernes indkøbspris |
| SM: | Systemisk mastocytose |
| SM-AHN: | Systemisk mastocytose med en associeret hæmatologisk neoplasi |
| SMD: | <i>Standardized Mean Difference</i> |
| SoC: | Standardbehandling (<i>Standard of care</i>) |
| TKI: | Tyrosinkinasehæmmere |
| ToT: | Tid i behandling |



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet avapritinib som 'monoterapi til behandling af voksne patienter med aggressiv systemisk mastocytose (ASM), systemisk mastocytose med en associeret hæmatologisk neoplasi (SM-AHN) eller mastcelleleukæmi (MCL) efter mindst en systemisk behandling'. Samlet betegnet som avanceret systemisk mastocytose.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Blueprint Medicines, som fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 24. marts 2022.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende kroniske myeloproliferative sygdomme (inkl. kronisk myeloid leukæmi) og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Systemisk mastocytose

Mastocytose er en gruppe af sygdomme, hvor antallet af mastceller i organismen er kraftigt øget. Formentlig som følge af en mutation i genet for en receptor på celleoverfladen, som styrer mastcellens vækst – cKIT D816V. Hos næsten alle voksne med mastocytose kan KIT D816V-mutation påvises (1).

Sygdommen opdeles i kutan eller systemisk mastocytose, afhængigt af om mastcellerne kun ophober sig i huden eller i andre organer som knoglemarv og mavetarmkanalen. Sygdommene findes både i fredelige former (indolent systemisk mastocytoser, ISM) og mere sjældne aggressive livstruende former.

Patienter med ISM kan opleve gastrointestinale, neuropsykiatriske og reumatiske gener i form af kolikagtige mavesmerter, diarré og dyspepsi, hovedpine, depression, koncentrations- og hukommelsesbesvær, osteoporose og muskel- og ledsmerter.

Avanceret systemisk mastocytose

Avanceret systemisk mastocytose omfatter tre forskellige typer: Aggressiv systemisk mastocytose (ASM), systemisk mastocytose med en associeret hæmatologisk neoplasi (ikke-indolent SM-AHN – dvs. hvor mastocytosedelen er aggressiv) og mastcelleleukæmi (MCL), hvor især sidstnævnte har dårlig prognose. Ved disse former ses symptomer som vægttab, træthed, påvirket almentilstand, anæmi, trombocytopeni, neutropeni, ascites, hypoalbuminæmi og sjældnere hypersplenisme samt osteolytiske knoglelæsioner og påvirkning af fx lever, milt eller knoglemarv.

Prævalensen er i et dansk registerstudie af Cohen et al. fra 2014 opgjort til 1 ud af 100.000, hvoraf de aggressive former udgør 8 % (ASM 2 %, SM-AHN 5 % og MCL 1 %) (2). På baggrund af de data forventer ansøger en incidens på 3 nye patienter pr. år, hvoraf 2



ud af 3 vil være egnet til 2. linjebehandling med avapritinib. Medicinrådets fagudvalg har oplyst, at der aktuelt er [redacted] patienter i Danmark med behandlingskrævende avanceret systemisk mastocytose, som alle er i behandling med midostaurin.

1.2.1 Prognose

Prognosen for de tre avancerede former er opgjort i forskellige studier. Tallene varierer afhængigt af årstal og tilgængelige behandlingsmuligheder af SM-type. Tabellen viser opgørelser for overlevelse fra nyeste studier.

Table 1. Overlevelse (median) for forskellige SM-typer

| | ECNM Pardanani 2019 (4) og 2021 (5) | Kennedy 2023 (6) |
|------------------|--|------------------------|
| ASM | Median 5,7 år | Median 6,2 år |
| SM-AHN (ASM-AHN) | Median 2,9 år | Median 2,8 år (2,1 år) |
| MCL | Median 1,9 år | Median 1,6 år |

ECNM: *European competence network on mastocytosis*. ASM: Aggressiv systemisk mastocytose. SM-AHN: Systemisk mastocytose med en associeret hæmatologisk neoplasi. MCL: Mastcelleleukæmi.

Data fra ECNM-registret rapporteret af Pardanani et al. omfatter data for patienter med SM fra 30 europæiske centre og et amerikansk center diagnosticeret i perioden fra 1978 til marts 2017. På dette tidspunkt var behandling med midostaurin endnu ikke tilgængelig, men det er ikke opgjort, hvilke behandlinger patienterne har modtaget.

En artikel af Kennedy et al. fra 2023 har opgjort nyere tal for 576 patienter fra ECNM-registret, som blev diagnosticeret i perioden 1994-2019 (6). På dette tidspunkt var midostaurin tilgængeligt. Opgørelsen viser, at patienter med MCL, som blev behandlet med midostaurin, havde længere overlevelse end patienter, som fik 'andre former for behandling (oftest cladribin)' (2,3 vs. 1,1 år). Desuden var overlevelsesgevinsten større, hvis patienterne havde fået midostaurin i 1. linje fremfor andre behandlinger i 1. linje (3,2 vs. 1,3 år).

De Angelo et al. har i 2018 opgjort 10 års data for et fase 2-studie af midostaurin for de forskellige SM-typer. Den mediane overlevelse for SM-AHN var 3,3 år, for MCL var den 1,5 år, mens medianen ikke blev nået for ASM (meget få patienter) (7).

Medicinrådet bemærker, at en estimeret median overlevelse for ASM på ca. 6 år virker højt sammenlignet med erfaringen fra dansk klinisk praksis (3-4 år). Data for SM-AHN og MCL stemmer bedre overens med de danske erfaringer.



1.3 Nuværende behandling

I Danmark bliver alle patienter med avanceret systemisk mastocytose behandlet på Odense Universitetshospital (jf. den gældende specialeplan). Siden 2015 er der behandlet 20 patienter, hvor størstedelen har været patienter med (ikke-indolent) SM-AHN. Heraf blev de 18 behandlet med midostaurin i 1. linje, og to blev behandlet med cladribin i 1. linje.

Midostaurin blev godkendt af EMA i juli 2017 til både akut leukæmi og avanceret SM (8), men det er kun indikationen akut leukæmi, som er vurderet af Medicinrådet ([anbefalet i januar 2018](#)). I dansk klinisk praksis bliver stort set alle patienter med avanceret SM i dag tilbudt midostaurin som førstevalg efter ansøgning til den regionale lægemiddelkomité. Anbefalet startdosis er 200 mg, men mange patienter oplever så svær kvalme og opkastning, at det er nødvendigt af at reducere dosis betydeligt med nøje afvejning af balancen mellem effekt og bivirkninger. I praksis starter man ofte med en lavere dosis af midostaurin, men der er behov for et alternativ til de patienter, der ikke tåler en tilstrækkelig dosis (suboptimalt behandlet). Antiemetika anvendes, men flere af disse lægemidler påvirker ligesom midostaurin QTc.

I praksis vurderes effekten af midostaurin ud fra patienternes kliniske symptomer. Hvis patienten oplever klinisk forværring, gennemføres en ny status med paraklinik (tryptase og kit-allelbyrde), knoglemarvsbiopsi og evt. CT-scanning, som kan be- eller afkræfte, om symptomforværringen skyldes progression af mastocytosen.

Andre behandlingsmuligheder er cladribin, interferon alfa eller imatinib, men disse er ikke godkendt af EMA til behandling af systemisk mastocytose. Imatinib virker alene på de ganske sjældne tilfælde, der ikke har den gængse KIT-mutation (10).

Erfaringen i dansk klinisk praksis er dog, at effekten af midostaurin indtræder hurtigt, og der derfor ikke er behov for hurtig debulking med cladribin. Cladribin har også i enkeltstående tilfælde været anvendt hos patienter med forlænget QTc-interval, som er i behandling med andre lægemidler, der kan forlænge QTc-intervallet, da EMA tilråder forsigtighed med at anvende midostaurin i denne situation. Cladribin er udelukkende undersøgt i retrospektive studier (11), og effekten er formentlig mindre end midostaurin (12,13).

1.4 Avapritinib

Avapritinib er en type 1 kinasehæmmer (TKI), der ligesom midostaurin hæmmer proteinet KIT D816V og dermed nedsætter aktiveringen af mastceller.

Avapritinib gives som en tablet til oral behandling i en dosis på 200 mg én gang dagligt. Lægemidlet skal indtages på tom mave (mindst 1 time før eller mindst 2 timer efter mad). Behandlingen fortsætter indtil forekomst af sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

I tilfælde af bivirkninger kan behandlingen med avapritinib pauseres, eller dosis kan trinvis forsøges reduceret til hhv. 100 mg og evt. efterfølgende 50 og 25 mg (se



produktresumé for detaljeret information). I tilfælde af intrakraniell blødning seponeres behandlingen permanent.

Behandlingen anbefales ikke hos patienter med trombocytal under $50 \times 10^9/L$, og ligesom for midostaurin tilråder EMA 'forsigtighed', hvis avapritinib tages samtidig med lægemidler, der kan forlænge QT-intervallet (14). I praksis betyder det, at der skal tages elektrokardiogram (EKG) inden opstart af behandling og ved senere kontroller.

Samtidig behandling med stærke eller moderate CYP3A-hæmmere (fx visse antimykotika, HIV-midler og makrolider) bør undgås pga. øget risiko for bivirkninger, herunder forlænget QT-interval. Alternativt skal dosis reduceres.

Avapritinib er klassificeret som et *orphan drug* og er i forvejen godkendt til behandling af gastrointestinal stromal tumor (vurderes aktuelt i Medicinrådet) og fik i november 2023 også indikation til behandling af indolent systemisk mastocytose (endnu ikke vurderet i Medicinrådet).

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har udført en systematisk søgning og inkluderet to enkeltarmede kliniske studier af avapritinib samt en analyse, hvor avapritinib sammenlignes med data fra et retrospektivt studie af bedste tilgængelige behandling (BAT).



2.2 Kliniske studier

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

Tabel 2. Studier af avapritinib og bedste tilgængelig behandling (BAT)

| Studienavn [NCT-nummer] | Population | Intervention | Komparator | Effekt mål | Anvendt i den sundheds- økonomiske analyse |
|---|---|---|------------|---|---|
| EXPLORER (NCT02561988) Reiter 2022a, DeAngelo 2021 (15,16) | 86 patienter med ASM, SM-AHN eller MCL 11 modtog avapritinib 200 mg, 2+ linje. | Avapritinib del 1: 30-400 mg del 2: 200-300 mg | Ingen | Primære: Maks. tolereret dosis, AE, SAE, lab.data Sekundære: ORR, DOR, PGIS, EORTC QLQ-C-30, AdvSM-SAF (7 år) | Nej |
| PATHFINDER (NCT03580655) Gotlieb 2021 (17) Abstrakt med senere <i>data cut-off</i> (18) | 107 patienter med ASM, SM-AHN eller MCL 67 modtog avapritinib 200 mg i 2+ linje. 47 indgår i opgørelsen af effekt. | Avapritinib anvendt i 1 eller 2+ linje | Ingen | Primære: ORR Sekundære: OS, PFS, DOR, AE, PGIS, livskvalitet (EORTC QLQ-C-30), AdvSM-SAF, AE, SAE | OS, PFS, livskvalitet, SAE |
| BLU-285-2405 Reiter 2022b (19) | 141 patienter med ASM, SM-AHN eller MCL og i alt 222 behandlingslinjer I resultater for effekt indgår 104 be- handlingslinjer. | Midostaurin, cladri- bin, interferon alfa m.fl. Anvendt i 1., 2. eller 3.+ linje | Ingen | OS | OS Tid i behandling (surro- gatmål for PFS) |

OS: Overlevelse. PFS: Progressionsfri overlevelse. ORR: Respons. DOR: Responsvarighed. AE: Uønskede hændelser. SAE: Alvorlige uønskede hændelser. PGIS: *Patient reported symptoms and quality of life using the Patient Global Impression of Symptom Severity scale*. EORTC QLQ-C-30: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire*. AdvSM-SAF: *Advanced SM symptom assessment form*.



2.2.1 EXPLORER (avapritinib)

EXPLORER er et fase 1-studie med i alt 86 patienter med ASM, SM-AHN eller MCL. Den planlagte opfølgningstid er 7 år. Ansøger har leveret data for 11 patienter med en gennemsnitlig opfølgningstid på 26 måneder (*data cut-off* april 2021).

Den første patient blev inkluderet i 2016, hvor midostaurin endnu ikke var godkendt, og størstedelen af patienterne var derfor midostaurin-naive. Studiet inkluderede derfor både behandlingsnaive patienter og patienter, som tidligere er behandlet med midostaurin i 1. linje (eller andre alternativer, fx cladribin eller interferon alfa).

Del 1 havde til formål at bestemme maksimalt tolerable dosis (primære effektmål). I del 2 startede patienterne på 300 mg dagligt, som efterfølgende blev reduceret til 200 mg. Inklusionskriterier for at indgå i del 2 var bl.a. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status på 0-3. Eksklusionskriterier var bl.a. QT-interval korrigeret ved brug af *Fridericia Formula* (QTcF) > 480 millisekunder.

Ansøger har rapporteret data for de 11 patienter, som modtog 200 mg avapritinib i 2. linje eller senere og havde et evalueret respons (RAC-RE-populationen). Disse data indgår ikke i ansøgers analyser af effekt og omkostningseffektivitet og vil derfor ikke blive yderligere gennemgået i rapporten (se resultater i Bilag B).

2.2.2 PATHFINDER (avapritinib)

PATHFINDER er et igangværende fase 2-studie med i alt 107 patienter med ASM, SM-AHN eller MCL. Avapritinib blev givet i en dosis på 200 eller 300 mg i cykler på 28 dage.

Studiet forventes endeligt afsluttet i december 2026. Medicinrådet har derfor efterspurgt data med et senere data cut, hvortil ansøger den 31. januar 2024 blot har oplyst, at april 2021 var det seneste *data cut-off*, på tidspunktet, hvor ansøgningen blev fremsendt til Medicinrådet. Medicinrådet har dog selv fundet et abstrakt, der refererer til senere *data cut-off* fra september 2022.

Inklusionskriterier i PATHFINDER var Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status på 0-3, og eksklusionskriterier var bl.a. QT-interval korrigeret ved brug af *Fridericias Formula* (QTcF) > 480 millisekunder.

For patienter med SM-AHN skulle den hæmatologiske neoplasi være en myeloid neoplasi, men måtte bl.a. ikke omfatte AML eller højrisiko myelodysplastisk syndrom eller AHN med > 10 % blaster i perifert blod eller knoglemarven. Patienterne skulle have mindst en evaluerbar *C-finding* (tegn på organskade pga. infiltration med mastceller) for at indgå i effektpopulationen, og denne inkluderer således ikke patienter med indolent SM.

Patienter, som tidligere havde modtaget midostaurin eller anden cytoreduktiv terapi inden for de seneste 12 uger, skulle være ophørt med denne behandling pga. enten sygdomsprogression, refraktær sygdom, manglende effekt eller intolerance. Patienterne blev ekskluderet, hvis de kun kortvarigt havde været i behandling (midostaurin < 14 dage, cladribin < 28 dage).



Relevant population

67 af de 107 inkluderede patienter modtog avapritinib 200 mg i 2. eller senere linje. Ansøger har leveret interimdata for 47 patienter (kaldet RAC-RE eller effektpopulationen). med en gennemsnitlig opfølgningstid på 14,6 måneder (*data cut-off* i april 2021). For at indgå i RAC-RE-populationen skulle patienterne have en evaluerbar *C-finding* ved baseline mIWG-MRT samt mindst to post-baseline knoglemarvsbiopsier og være fulgt i mindst 24 måneder eller haft det afsluttende studiebesøg for at kunne konfirmere et varigt respons. Årsagerne til, at de sidste 20 patienter ikke indgår, er således, at de enten ikke havde en evaluerbar *C-finding* ved baseline, eller at opfølgningstiden ikke var tilstrækkelig til at konfirmere et varigt respons (mindst 12 uger).

Effektmål

Det primære effektmål var bedste konfirmeret respons (ORR) vurderet af en central komité efter kriterierne i *modified International Working Group Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment* (mIWG-MRT) (se Bilag C) og defineret som:

- Komplet respons (CR), komplet respons med delvis restitution af perifer blodtælling (CRh). Partiel respons (PR) eller klinisk forbedring.

Herudover opgøres også:

- CR, CRh eller PR
- CR eller CRh.

OS, PFS, bivirkninger og livskvalitet var sekundære effektmål.

2.2.3 BLU-285-2405 (BAT)

BLU-285-2405 er et publiceret studie, der retrospektivt sammenligner effekten af avapritinib fra EXPLORER og PATHFINDER med patienter, som har modtaget bedste tilgængelige behandling (BAT) indsamlet ved en retrospektiv journalgennemgang på seks forskellige centre i Europa og USA i perioden marts til oktober 2021. Der blev indsamlet data for overlevelse og behandlingsvarighed samt bivirkninger af de forskellige behandlingslinjer for patienter, som opfyldte de samme in- og eksklusionskriterier som studierne af avapritinib. Patienterne skulle have modtaget mindst en behandlingslinje efter den 1. januar 2009.

Resultaterne blev opgjort for hver enkelt behandlingslinje og altså ikke pr. patient. Overlevelse for BAT blev opgjort som tidsintervallet fra start af hver behandlingslinje til tidspunkt for død. Hvis patienten fortsat var i live på opgørelsestidspunktet, blev patienten censureret fra dato for sidste kontakt med sygehuset.

Data for respons (ORR, CR, PR eller klinisk forbedring) blev ikke indsamlet for BAT grundet mangel på ensartede kriterier for vurdering heraf.



2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Table 3. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

| | Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed | Medicinrådets vurdering | Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse |
|---------------------|--|---|---|
| Population | 11 patienter fra EXPLORER (RAC-RE-populationen) 47 Patienter fra PATHFINDER (RAC-RE-populationen), heraf 8 med ASM, 29 med SM-AHN og 10 med MCL | Patienter fra EXPLORER indgår ikke i den samlede opgørelse af effekt. Effektpopulationen fra PATHFINDER omfatter få patienter, særligt i undertyperne ASM og MCL, og opfølgningstiden er kort. | 47 Patienter fra PATHFINDER (RAC-RE-populationen) |
| Intervention | Avapritinib 200 mg dagligt i 2. linje | 79 % af RAC-RE-populationen havde fået midostaurin tidligere. Det stemmer overens med dansk klinisk praksis. | Avapritinib 200 mg dagligt i 2. linje |
| Komparator | BAT i 2. linje (cladribin, interferon alfa, imatinib m.fl.) | Problematiske, at avapritinib sammenlignes med en pulje af stoffer, hvoraf midostaurin (ikke relevant komparator) udgør en stor del. Der er ingen sammenligning med 'ingen behandling'. | BAT i 2. linje, inkl. midostaurin |
| Effektmål | OS, PFS (ToT), (ORR), livskvalitet, SAE | Problematiske at anvende ToT som surrogatmarkør for PFS, da ToT også afspejler patienter med tidligt ophør pga. toksicitet. ORR anvendes ikke i sammenligningen. | OS, PFS (ToT), livskvalitet |

Forkortelser: RAC-CE: *Response assessment committee adjudicated response-evaluable*. ASM: Aggressiv systemisk mastocytose. SM-AHN: Systemisk mastocytose med en associeret hæmatologisk neoplasie. MCL: Mastocytoseleukæmi. EMA: Det Europæiske Lægemiddelagentur. HR: Hazard ratio. OS: Overlevelse. BAT: Bedste tilgængelige behandling. PFS: Progressionsfri overlevelse. ToT: Tid i behandling. ORR: Respons. SAE: Alvorlige uønskede hændelser.

2.3.1 Population

Avapritinib

Ansøger har angivet baselinekarakteristika for i alt 176 patienter behandlet med avapritinib, som må formodes at stamme fra de i alt 189 patienter, der indgik i enten EXPLORER eller PATHFINDER, men de 176 er begrænset til patienter med oplysning om ECOG score ved baseline (se Bilag A, afsnit 9.1).



I alt 110 patienter fra begge studier har modtaget avapritinib i 2. linje eller senere. Tidligere behandlingslinjer for disse var oftest midostaurin (n=81, 74 %), cladribin (n=22, 20 %), interferon alfa (n=14, 13 %) og imatinib (n=10, 9 %).

Af de 110 patienter fra begge studier, som fik avapritinib i 2. linje eller senere, fik 79 patienter en dosis på 200 mg. Denne population (n=79) svarer til EMA-indikationen.

Af de 79 patienter fra begge studier, som opfylder EMA-indikationen, stammer 67 fra PATHFINDER. Heraf havde 47 deltaget i studiet i mindst 24 måneder og haft et evalueret respons baseret på mindst to post-baseline knoglemarvsbiopsier (RAC-RE *response assessment committee adjudicated response-evaluable*). Det er denne population (n=47), som ansøger anvender til at estimere effekten på OS, PFS samt tid i behandling (ToT). Ansøger har oplyst, at 37 af de 47 patienter (79 %) tidligere har været behandlet med midostaurin, 8 med cladribin og 7 med interferon alfa. Ingen patienter havde opnået fuld respons på den tidligere behandling.

Årsager til ophør med midostaurin var PD/relapse (15 patienter), refraktær sygdom (2 patienter), toksicitet (9 patienter), og 13 var ophørt af anden eller ukendt årsag.

Sikkerhed opgøres for 126 patienter, som har været i behandling med 200 mg, og omfatter også patienter, som har været behandling i 1. linje.

SM-typer

Af de 47 patienter i effektpopulationen havde 8 ASM, 29 SM-AHN, og 10 havde MCL. De 29 patienter med SM-AHN omfattede fortrinsvis patienter med kronisk myelomonocytær leukæmi (CMML).

BAT

Baselinekarakteristika for BAT-populationen i det retrospektive studie BLU-285-2405 omfatter 141 unikke patienter og 222 forskellige behandlingslinjer fra det retrospektivt studie (118 i 1. linje, 69 i 2. linje og 35 i senere linjer) (19).

Kun behandlinger i 2. linje eller senere linjer indgår i analysen af effekt (i alt 104 linjer). Disse behandlingslinjer omfattede oftest midostaurin (41 linjer, 39 %) og cladribin (29 linjer, 26 %). Der er ikke yderligere oplysninger om baselinekarakteristika for denne subpopulation.

Medicinrådets vurdering af population

Medicinrådet vurderer, at studiepopulationen for avapritinib formentlig ikke afviger væsentligt fra patienter i dansk klinisk praksis.

Medicinrådet bemærker, at ansøgers justering for forskelle mellem avapritinib og BAT er baseret på forskelle i baselinekarakteristika for de totale studiepopulationer (176 avapritinib-patienter vs. 222 BAT-behandlingslinjer) og ikke de patienter, som reelt indgår i effektanalysen (47 avapritinib-patienter vs. 104 behandlingslinjer).



I alle tilfælde er der nogle væsentlige forskelle mellem de totale studiepopulationer for avapritinib (176 patienter) og BAT (222 behandlingslinjer). Bl.a. er der forskel på fordelingen af de tre SM-typer, og hvor mange patienter der modtog avapritinib i hhv. 1., 2. eller senere linjer, samt hvilke stoffer der blev anvendt i 1. linje. På trods af, at ansøger forsøger at justere for dette i sammenligningen, er der fortsat betydelige forskelle i den justerede analyse (*Standardized difference* > 10 %). Der var fx betydeligt flere i avapritinib-armen, som tidligere havde modtaget midostaurin i 1. linje (BAT-armen inkluderer patienter fra før, midostaurin kom på markedet). Trombocytopeni ved baseline var også betydeligt lavere i avapritinib-armen sammenlignet med BAT-armen.

Alt i alt kan Medicinrådet derfor ikke vurdere, om de to effektpopulationer for avapritinib og BAT reelt er sammenlignelige, men analysen af totalpopulationen tyder på, at der kan være betydelige bias forbundet med sammenligningen.

2.3.2 Intervention

Avapritinib 200 mg dagligt anvendt efter mindst en systemisk terapi.

Medicinrådets vurdering af intervention

Der er ikke aktuelt erfaring med at anvende avapritinib i dansk klinisk praksis. Dosis og behandlingslinje svarer til produktresuméet. Medicinrådet bemærker, at ifølge produktresuméet kan dosis reduceres i tilfælde af bivirkninger til hhv. 100, 50 eller 25 mg, og at 75 % af patienterne i studiet fik reduceret dosis.

2.3.3 Komparator

Ansøger rapporterer data for en samlet pulje af lægemidler (BAT) anvendt i 2. eller senere linjer. Midostaurin i 2. linje udgør størstedelen af BAT, som yderligere omfatter cladribin, interferon alfa, imatinib, hydroxyurea m.fl.).

Medicinrådets vurdering af komparator

I dansk klinisk praksis anvendes midostaurin i 1. linje til langt de fleste patienter. BAT-populationen omfatter til sammenligning en større andel, der har modtaget cladribin eller helt andre stoffer i 1. linje som fx hydroxyurea, hvilket ikke stemmer overens med dansk klinisk praksis

Det har ikke været muligt for ansøger at levere data for lægemidlerne enkeltvis, hvilket normalt er et krav i Medicinrådets metodehåndbog, men i praksis vanskeligt i en så sjældne patientgruppe. Samtidig indgår midostaurin i de data, som ansøger leverer for behandlingen i 2. linje, hvilket heller ikke stemmer overens med dansk klinisk praksis, hvor patienterne næsten altid vil have fået midostaurin i 1. linje.

Patienter, som i dansk klinisk praksis progredierer på 1. linje midostaurin, har ofte ikke andre relevante behandlingsalternativer i nuværende praksis.

Der kan dog være behov for at skifte til andre alternativer, hvis patienten ikke kan tåle midostaurin (typisk pga. kvalme og opkastning), og det er derfor relevant at sammenholde bivirkningsprofilen for de to stoffer for at vurdere, om det vil være relevant at skifte til avapritinib i denne konkrete kliniske situation.



2.3.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for følgende effektmål for avapritinib:

- OS (median, OS-rate 12 og 24 måneder)
- PFS (median, OS-rate 12 og 24 måneder)
- ORR (CR, CRh, PR eller klinisk forbedring)
- DOR
- Tid til respons
- Livskvalitet EORTC QLQ-C30 (version 3.0)
- SAE.

For BAT anvendt i 2. eller senere linje rapporteres data for:

- OS (median, OS-rate 12 og 24 måneder)
- Tid i behandling (surrogatmarkør for PFS).

Bivirkninger (SAE) rapporteres kun for cladribin.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Overlevelse er et relevant effektmål, da der er tale om en livstruende sygdom med dårlig prognose, men opfølgningstiden i studierne er relativt kort.

Medicinrådet bemærker, at EMA primært begrundet sin vurdering med en lovende effekt på resultaterne for respons (ORR).

PFS er et mindre relevant effektmål. I dansk klinisk praksis lægges stor vægt på den kliniske forbedring af patientens symptomer og livskvalitet og kun i mindre grad vægt på PFS. Det er nemlig sjældent, at det er selve mastocytosen, der progredierer. Hos patienter med typen SM-AHN vil man – hvis det er den hæmatologiske neoplasi (fx CMML), der progredierer – målrette behandlingen mod denne del.

Tid til respons er relevant ift. opstart og valg af behandling, og derfor lægger Medicinrådet også vægt på disse data.

Medicinrådet har ikke inkluderet data vedr. DOR, da ORR og de øvrige effektmål anses for dækkende for evalueringen af effekt (i øvrigt er den mediane DOR ikke nået før det anvendte *data cut-off* fra april 2021).



2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger anvender en indirekte sammenligning med *inverse probability weighting* til at sammenligne OS for hhv. avapritinib og BAT. Analysen søger at justere for forskelle i baselinekarakteristika mellem avapritinib og BAT. I vægtningen anvendes den samlede studiepopulation (n=176) for avapritinib, der omfatter poolede data af patienter fra EXPLORER og PATHFINDER behandlet med alle doser i både 1. og senere behandlingslinjer. Heri indgår også patienter uden evaluerbar *C-finding* (altså uden sikre tegn på organskade). Effekten af avapritinib er opgjort for 47 patienter fra RAC-RE-populationen, der udgør ca. 1/4 af den totale studiepopulation.

BAT udgør en blanding af forskellige lægemidler, inkl. midostaurin. Ansøger begrundet det med, at der ikke er data for de enkelte lægemidler, herunder cladribin og interferon alfa, men at der er tale om et konservativt estimat, eftersom effekten af midostaurin er bedre end de øvrige lægemidler.

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Medicinrådet kan ikke vurdere, om de to effektpopulationer for avapritinib og BAT reelt er sammenlignelige, men analysen af totalpopulationen tyder på, at der kan være betydelige bias forbundet med sammenligningen, på trods af at man har forsøgt at justere for dette.

Samtidig er det problematisk, at effekten af BAT opgøres for en blanding af forskellige lægemidler fremfor lægemidlerne enkeltvis. Især fordi størstedelen af patienterne i dette studie bliver behandlet med midostaurin i 2. linje, som de fleste patienter i både PATHFINDER-studiet og i dansk klinisk praksis allerede har modtaget i 1. linje.

Endelig er det problematisk, at PFS for BAT estimeres som behandlingsvarighed som surrogatmål for PFS, og samtidig omfatter denne behandlingsvarighed også 1. linjebehandling.

Alt i alt er Medicinrådet derfor meget forbeholden over for den anvendte analysemetode og vil derfor primært basere den kliniske vurdering af avapritinib på baggrund af de faktiske studiedata. For de effektmål, hvor der er data for BAT, sammenholdes de ujusterede resultater herfor med avapritinib.

2.4.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 4 viser de ujusterede resultater for OS, PFS og ORR for de 47 patienter i effektpopulationen, der blev behandlet med avapritinib 200 mg efter mindst én systemisk terapi (gennemsnitlig opfølgningstid på 14,6 måneder, *data cut-off* i april 2021) sammenholdt med de ujusterede resultater for BAT i 2. eller senere linjer.



Tabel 4. Resultater fra studier og ansøgers ujusterede analyse (data cut-off i april 2021)

| Effekt mål | Avapritinib 200 mg (n=47) | BAT (n=73/104 L) | Resultat |
|------------------------|---------------------------|-------------------|----------------------|
| OS median (mdr.) | NR [NE; NE] | 20,3 (14,9; 33,9) | HR 0,52 (0,26; 1,03) |
| OS-rate (%) | | | |
| 12 mdr. | 83 % | Ca. 70 % | ARR ca. 12 %-point |
| 24 mdr. | 68 % | Ca. 45 % | ARR ca. 23 %-point |
| PFS | NE (17,5, NE) | Ikke opgjort* | 0,30 (0,23; 0,39)* |
| PFS-rate (%) | | | |
| 12 mdr. | 78 % | Ikke opgjort | - |
| 24 mdr. | 66 % | Ikke opgjort | - |
| Respons-rate (ORR) | 60 % | Ikke opgjort | - |
| Tid til respons (mdr.) | 1,94 (0,5; 12,2) (n=28) | Ikke opgjort | - |

OS: Overlevelse. PFS: Progressionsfri overlevelse. NR: Ikke nået. NE: Ikke estimeret. HR: Hazard ratio. ARR: Absolut risikoreduktion.

*For BAT er anvendt tid i behandling (ToT) for den fulde studiepopulation (inkl. 1. linje) som surrogatmål for PFS.

Til sammenligning viser Tabel 5 resultaterne for OS fra ansøgers justerede analyse, som er de data, ansøger baserer sin sundhedsøkonomiske analyse på (se afsnit 3).

Tabel 5. Resultater fra ansøgers justerede analyse

| Effekt mål | Avapritinib (ESS=41) | BAT (ESS=67/99 L) | Resultat |
|------------------|----------------------|-------------------|----------------------|
| OS median (mdr.) | NR [17,5; NE] | 17,2 (14,6; 33,9) | HR 0,47 (0,21; 1,09) |

OS: Overlevelse. NR: Ikke nået. NE: Ikke estimeret.

Data fra EXPLORER-studiet (n=11) kan ses i Bilag B (afsnit 9.2).

2.4.3 Overlevelse (OS)

Avapritinib

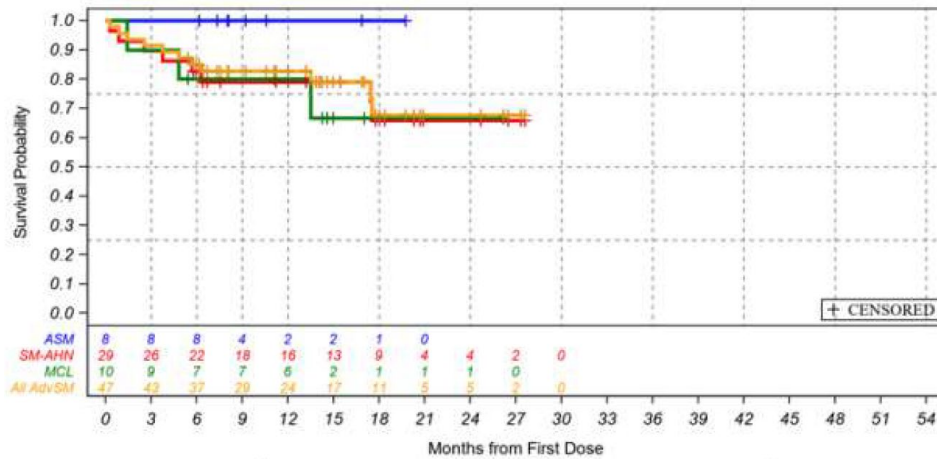
OS blev opgjort for de 47 patienter fra PATHFINDER (effektpopulationen). Den gennemsnitlige opfølgningstid var 14,6 måneder (*data cut-off* i april 2021). Median OS var ikke nået på dette tidspunkt. I abstraktdata fra et senere *data cut-off* (september 2022) var medianen fortsat ikke nået (18).

OS-rate ved 12 måneder var 83 (72; 94) % (24 patienter) og 68 (50; 86) % ved 24 måneder. På disse tidspunkter var der dog kun blevet fulgt hhv. 24 og 5 patienter. Ved et senere *data cut-off* var OS-rate 73 % ved 24 måneder, hvilket bekræfter de tidligere interimdata.



Data for ASM, SM-AHN og MCL

Figur 1 illustrerer forskellen i OS mellem de forskellige SM-typer.



Figur 1. OS for de tre SM-typer

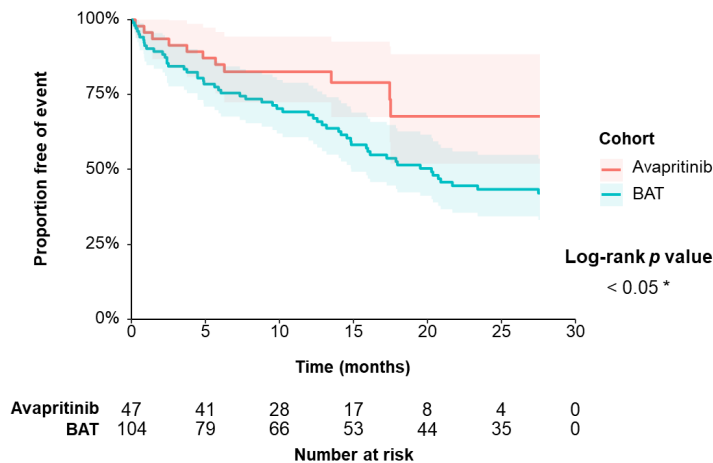
OS-rate for ASM ved 12 og 24 måneder var 100 %, men kun 2 af de i alt 8 patienter med ASM var på dette tidspunkt blevet fulgt i 12 måneder, og ingen var fulgt i 24 måneder. Data med cut-off i september 2022 viser dog samme resultater.

OS-rate for SM-AHN ved 12 og 24 måneder er beregnet til hhv. 79 (64; 94) og 66 % (45; 87). På det tidspunkt havde man fulgt hhv. 16 og 4 af de i alt 29 patienter med SM-AHN. 24 måneders OS-rate fra det senere data cut (74 %) omfatter bl.a. også patienter behandlet i 1. linje.

OS-rate for MCL ved 12 og 24 måneder er beregnet til hhv. 80 (55; 100) og 67 (35; 98) %. På det tidspunkt havde man fulgt hhv. 6 og 1 af de i alt 10 patienter med MCL. 24 måneders OS-rate fra det senere data cut (72 %) omfatter bl.a. også patienter behandlet i 1. linje.

Sammenligning med BAT

Figur 2 viser ujusterede OS-data for avapitinib (effektpopulationen n=47) sammenholdt med OS-data for BAT i 2. linje eller senere (BAT 2L+ = 104 behandlingslinjer). OS for BAT for de forskellige SM-typer er ikke opgjort.



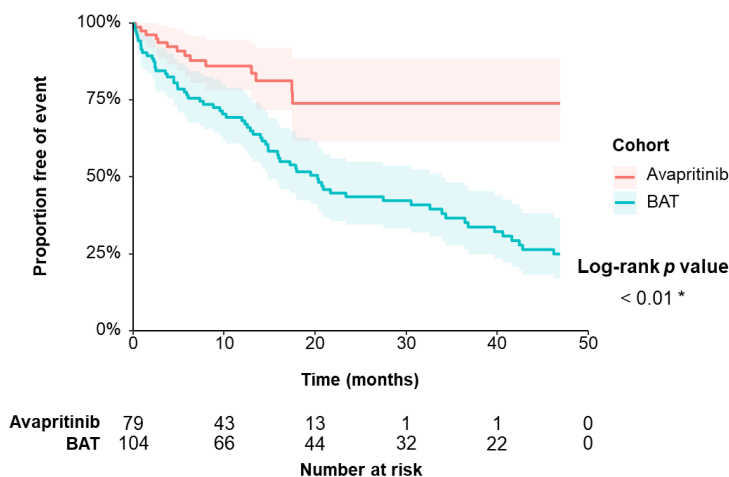
Figur 2. Ujusterede OS-data for avapritinib sammenlignet med OS-data for BAT

Den mediane OS for BAT er oplyst til 20,3 måneder (14,9; 33,9) og er som nævnt ikke nået for avapritinib. OS-raten for BAT er ikke oplyst, men kan aflæses på figuren til ca. 70 % ved 12 måneder og ca. 45 % ved 24 måneder.

Hvis man sammenholder de naive tal for OS-rate ved hhv. 12 måneder og 24 måneder, synes de absolutte forskelle (ARR hhv. 12 og 23 %) umiddelbart til fordel for avapritinib.

I ansøgers analyser er forskellen i overlevelse dog ikke statistisk signifikant, hverken i den ujusterede analyse (HR 0,52 (0,26; 1,03)) eller i den justerede analyse (HR 0,47 (0,21; 1,09)).

I en analyse af 79 patienter (Figur 3), som også inkluderer patienter fra EXPLORER og de 20 patienter fra PATHFINDER uden evaluerbart *C-finding*, er HR 0,39 (CI 0,21; 0,74) og således statistisk signifikant (19).



Figur 3. Ujusterede OS-data for avapritinib sammenlignet med OS-data for BAT, inkl. patienter fra EXPLORER og uden evaluerbar C-finding

Medicinerådets vurdering af OS

Data indikerer umiddelbart en mulig overlevelsesgevinst ved behandling med avapritinib sammenholdt med BAT, men dels er det uklart, hvilke lægemidler der helt præcist



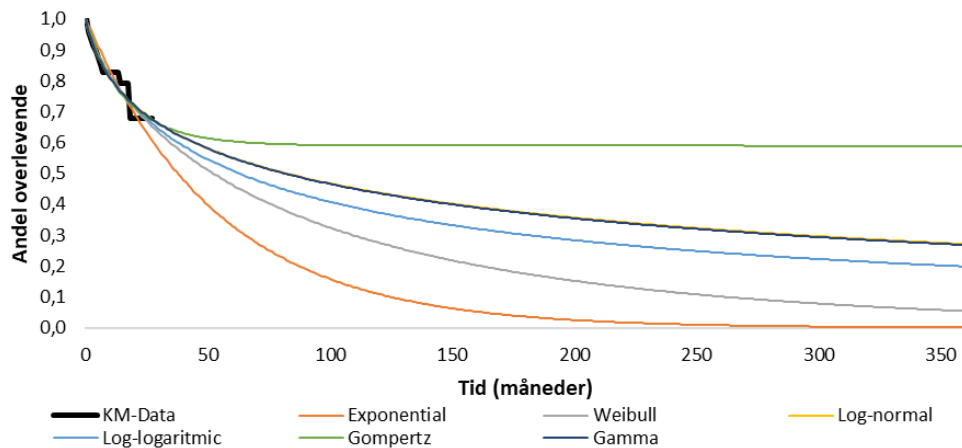
sammenlignes med, og der er høj risiko for bias og stor statistisk usikkerhed. Herudover er der ingen data for BAT for de forskellige SM-typer.

Ekstrapolering af OS-data for avapritinib og BAT-armen

Ansøger har baseret ekstrapoleringen af data for avapritinib på IPW-justerede data for OS fra de 47 patienter fra PATHFINDER-studiet. For BAT-armen har ansøger anvendt OS-data fra en indirekte sammenligning (ITC) i BLU-285-2405.

For at estimere OS for BAT-armen anvender ansøger HR fra ITC-analysen i BLU-285-2405, og ansøger antager samtidig, at der er proportional hazard imellem avapritinib og BAT-armen. Den anvendte HR for OS i denne sammenligning er derfor 0,47 (0,21;0,49), som er resultatet af ansøgers justerede effektanalyse, se evt. afsnit 2.4.3. OS estimeret i ansøgers model ses i Figur 4.

Validiteten af proportional hazard er undersøgt via log-kumulative hazard- og Scheonfeld residualplots. Plottet afspejlede, at avapritinib og BAT er relativt parallelle og ikke krydser. Samtidig er p-værdien 0,36, hvilket indikerer, at antagelsen om proportional hazard er plausibel. Endelig er ekstrapoleringerne testet via seks standardparametriske modeller og vurderet i forhold til statistisk fit, specifikt Akaikes og Bayesian Information Criteria (AIC/BIC). Der er ikke væsentlig forskel imellem de enkelte estimater. Samlet danner det grundlag for, at ansøger vælger den eksponentielle fordeling (orange kurve i Figur 4) til ekstrapolering af avapritinib. I figuren præsenteres et ekstrapoleret forløb over knap 30 år.



Figur 4. Fremskrivning af overlevelsesdata (OS) for avapritinib

Tabel 6. OS-estimer i ansøgers model

| | Justeret gennemsnit OS | Justeret median OS | Observeret median OS |
|-------------|------------------------|--------------------|----------------------|
| Avapritinib | ■ | ■ | ■ |
| BAT | ■ | ■ | ■ |



Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for OS

Medicinrådet vurderer, at den anvendte ekstrapolation for avapritinib og BAT tilnærmer sig forventningerne til overlevelsen for patienter i 2. linje, på trods af at ansøger har valgt den mest pessimistiske kurve. Medicinrådet anvender derfor ansøgers eksponentielle funktion. Medicinrådet konstaterer dog, at modelleringen af OS-forløbet for BAT ikke er baseret på KM-data for BAT, men i stedet konstrueret fra en HR, som krydser 0. Samtidig anvender ansøger den mest usikre kurve med flest censureringer og laveste antal events som basis for modelleringen. Medicinrådet vælger derfor at udarbejde en følsomhedsanalyse, som afspejler udsving i HR ved brug af konfidensintervallets øvre og nedre estimater.

2.4.4 Progressionsfri overlevelse (PFS)

Avapritinib

Median PFS blev ikke nået (*data cut* i april 2021). PFS-rate er oplyst til 78 (65; 90) % efter 12 måneder og 66 (47; 84) % efter 24 måneder, men ligesom for OS er meget få patienter fulgt i 24 måneder. 24 måneders PFS-rate fra det senere *data cut* (68 %) bekræfter de tidligere interimdata.

Data for ASM, SM-AHN og MCL

PFS varierer ligesom OS imellem de forskellige SM-typer. PFS-rate for 12 måneder var således 100 % for ASM (n=8), 75 % for SM-AHN (n=29) og 69 % for MCL (n=10). PFS-rate for 24 måneder er ikke oplyst for ASM, men abstraktdata for det senere *data cut-off* fra september 2022 viser en PFS-rate på 100 %. For SM-AHN falder PFS-raten fra 75 % ved 12 måneder til 62 % ved 24 måneder og for MCL fra 69 % til 66 % ved 24 måneder, hvilket for begge diagnoser er baseret på meget få patienter.

Sammenligning med BAT

PFS er ikke opgjort for BAT. I stedet anvender ansøger tid i behandling (ToT) som surrogatmål for PFS opgjort for den fulde population, der således også inkluderer 1. linjebehandling. På denne baggrund beregner ansøger en HR på 0,30 (0,23; 0,39) i den ujustede analyse og en HR på 0,36 (0,26; 0,51) i den justerede analyse. Sidstnævnte anvendes af ansøger i den sundhedøkonomiske model.

Medicinrådets vurdering af PFS

Ansøger begrundet anvendelsen af tid i behandling som proxy for PFS i BAT-armen med, at mange behandlinger fortsætter indtil progression. Medicinrådet vurderer, at denne antagelse ikke er holdbar. Eksempelvis bliver cladribin kun administreret nogle gange, hvormed tid i behandling vil underestimere PFS. Herudover vil patienter, som ophører behandlingen pga. bivirkninger, ofte opleve dette tidligt i behandlingsforløbet, hvilket ligeledes vil medføre en underestimering af PFS.

I praksis vurderer Medicinrådet, at det er sjældent, at det er selve mastocytosen, der progredierer, og derfor er PFS et mindre relevant effektmål for denne sygdom.

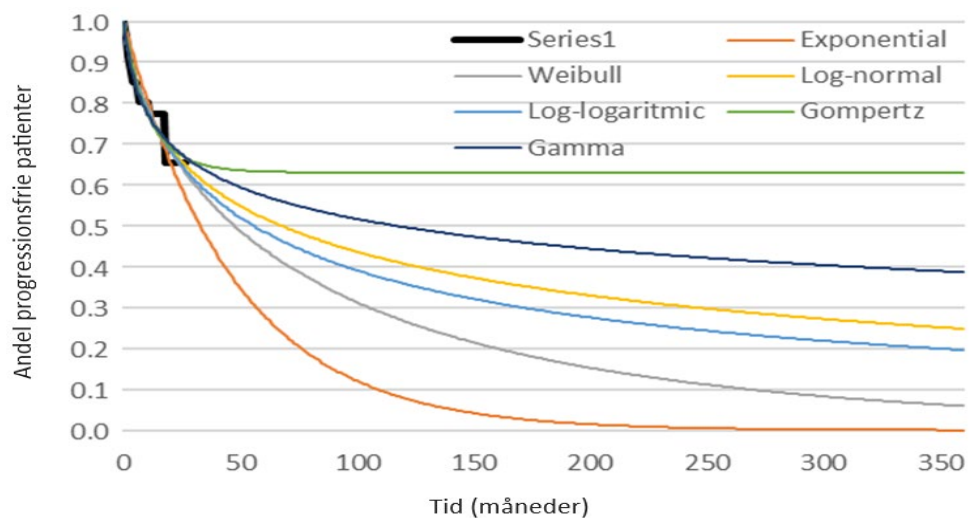


Ekstrapolering af PFS-data for avapritinib og BAT

Ansøger har baseret ekstrapoleringen af PFS-data for avapritinib på justerede data fra PATHFINDER (200 mg RAC-RE). For BAT-armen har ansøger anvendt data vedrørende tid i behandling (ToT) som tilnærmelse (proxy) for PFS i mangel på PFS-data fra BLU-285-2405.

Metoden til valg af ekstrapolering er tilsvarende beskrivelsen for OS, hvor hazard ratioen fra den justerede analyse af BLU-285-2405 på 0,36 appliceres på ToT-data for at opnå en ratio imellem avapritinib og BAT. Ansøger bemærker, at den log-normale funktion giver det bedste visuelle og statistiske fit, men bemærker, at funktionen formentlig ikke er en klinisk plausibel funktion, idet den vil medføre, at PFS og OS-kurverne krydser hinanden. Den eneste funktion, der ikke gør det, er den eksponentielle funktion, som antager, at hazarden er konstant over tid, hvorfor ansøger vælger denne. Ansøger vurderer, at den eksponentielle funktions antagelse om proportional hazard imellem avapritinib og BAT er meningsfuld, set i lyset af at de fleste dødsfald i PATHFINDER skete i forbindelse med sygdomsprogression.

De seks standardparametriske fordelinger, som er undersøgt for avapritinib, kan ses i Figur 5, og PFS-estimerne anvendt i ansøgers model er præsenteret i Tabel 7.



Figur 5. Ekstrapolering af progressionsfrit sygdomsforløb (PFS) for avapritinib

Tabel 7. PFS-estimer i ansøgers model

| | Justeret gennemsnit (PFS) | Justeret median (PFS) | Observeret median (PFS) |
|-------------|---------------------------|-----------------------|-------------------------|
| Avapritinib | ■ | ■ | ■ |
| BAT | ■ | ■ | ■ |

Medicinerådets vurdering af ekstrapolerede PFS-data for avapritinib og BAT

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang til ekstrapolering af PFS for avapritinib og BAT, men bemærker, at ekstrapoleringerne er usikre, idet der ses stor spredning på forløbene i begge arme, hvilket er en konsekvens af et sparsomt datagrundlag og en median PFS,



som ikke er nået på tidspunktet for vurderingen. Medicinrådet understreger samtidig, at anvendelsen af ToT som proxy for PFS i BAT-armen er behæftet med en vis usikkerhed og formentlig underestimerer PFS. Resultatet af analysen skal derfor tolkes med forsigtighed. For Medicinrådets vurdering af tilgang til ekstrapolering af TOT for avapritinib og BAT henvises til afsnit 3.4.1.

2.4.5 Respons (ORR)

ORR er i PATHFINDER-studiet opgjort på tre forskellige måder som vist i Tabel 8.

Tabel 8. Resultater for ORR for avapritinib i effektpopulationen (n=47, data cut-off i april 2021)

| Parameters | ASM N=8 | SM-AHN N=29 | MCL N=10 | Alle AdvSM N=47 |
|---|--------------|----------------|--------------|--------------------|
| ORR (CR + CRh + PR + klinisk forbedring), n (%) | 5 (62,5) | 19 (65,5) | 4 (40,0) | 28 (59,6) |
| 95 % CI | (24,5; 91,5) | (45,7; 82,1) | (12,2; 73,8) | (44,3; 73,6) |
| CR + CRh + PR, n (%) | 5 (62,5) | 16 (55,2) | 3 (30,0) | 24 (51,1) |
| 95 % CI | (24,5; 91,5) | (35,7; 73,6) | (6,7; 65,2) | (34,4; 63,7) |
| CR + CRh, n (%) | 2 (25,0) | 3 (10,3) | 0 | 5 (10,6) |
| 95 % CI | (3,2; 65,1) | (2,2; 27,4) | - | (3,5; 23,1) |

ASM: Aggressiv systemisk mastocytose. SM-AHN: Systemisk mastocytose med en associeret hæmatologisk neoplas. MCL: Mastcelleleukæmi. AdvSM: Avanceret systemisk mastocytose. ORR: Respons. CR: Komplet respons. CRh: Komplet respons med delvis restitution af perifer blodtælling. PR: Partielt respons. CI: Klinisk forbedring. 95 % CI: 95 % konfidensinterval. Kilde: PATHFINDER CSR; Tabel 19 (6).

Det primære effektmål var defineret som konfirmeret respons i form af komplet respons (CR), komplet respons med delvis restitution af perifer blodtælling (CRh), partielt respons (PR) eller klinisk forbedring. Ca. 60 % opnåede respons efter denne kombination.

Hvis man ser på de patienter, der opnåede CR, CRh eller PR, er ORR ca. 51 %.

Patienter, som opnåede CR eller CRh, udgør 5 patienter (ca. 11 %), mens CR alene kun omfattede 2 patienter.

Data for ASM, SM-AHN og MCL

Respons i ASM og SM-AHN var på nogenlunde samme niveau (ca. 63 og 66 %), men lavere blandt patienter med MCL (40 %).

Medicinrådets vurdering af ORR

Medicinrådet vurderer, at behandling med avapritinib resulterede i et klinisk relevant respons i alle tre SM-typer. Der foreligger ikke sammenlignede data med BAT for dette effektmål.



2.4.6 Tid til respons

Tabel 9 viser den mediane tid til respons ved de tre forskellige definitioner for de 28 af i alt 47 evaluerede patienter, som opnåede respons iht. definitionen af det primære effektmål.

Tabel 9. Tid til respons for avapritinib i effektpopulationen (data cut-off i april 2021)

| | ASM N=5 | SM-AHN N=19 | MCL N=4 | Alle AdvSM N=28 |
|---|----------------|-----------------|-----------------|---------------------------|
| Tid til respons (CR + CRh + PR + CI), median måneder (interval) | 2,30 (1,8-5,5) | 1,94 (0,5-5,5) | 3,60 (1,7-12,2) | 1,94 (0,5-12,2) (n=28) |
| Tid til CR + CRh + PR, median måneder (interval) | 2,30 (1,8-5,5) | 3,19 (1,7-14,8) | 5,59 (1,7-12,2) | 3,19 (1,7-14,8) (n=24) |
| Tid til CR + CRh, median måneder (interval) | 2,76 (1,8-3,7) | 5,59 (1,8-14,8) | - | 3,71 (1,8-14,8) (n=5) |

AdvSM = Avanceret systemisk mastocytose. ASM = Aggressiv systemisk mastocytose. CI = Klinisk forbedring. CR = Komplet respons. CRh = Komplet respons med delvis restitution af perifer blodtælling. MCL = Mastocytose med en associeret hæmatologisk neoplasie. PR = Partielt respons. SM-AHN = Systemisk mastocytose med en associeret hæmatologisk neoplasie. Kilde: PATHFINDER CSR; Tabel 21.

Medicinerådets vurdering af tid til respons

Samlet set opnås respons inkl. klinisk forbedring inden for 2 måneder efter start af avapritinib. Det betyder i praksis, at man vil skulle forvente, at effekten i klinisk praksis kan evalueres relativt hurtigt efter start af avapritinib.

2.4.7 Helbredsrelateret livskvalitets effektmål

Helbredsrelateret livskvalitetsdata er indsamlet i PATHFINDER-studiet med EORTC QLQ-C30 (version 3.0) og rapporteret for de 47 patienter i effektpopulationen for cyklus 1 til 18 (en cyklus = 28 dage – altså ca. 1 måned).

Ved baseline indgår data for 41 patienter. Ved de forskellige opfølgningstidspunkter varierer antallet af respondenter mellem 1 og 39 patienter. Ved cyklus 17 er der data for 10 patienter og ved cyklus 18 kun en patient (data ikke vist). I Tabel 10 præsenteres data for global helbredsstatus for udvalgte tidspunkter, hvor flest patienter indgår i opfølgningen. Data for alle tidspunkter samt data for forskellige domæner og yderligere detaljer (konfidensintervaller mv.) kan ses i Bilag D.

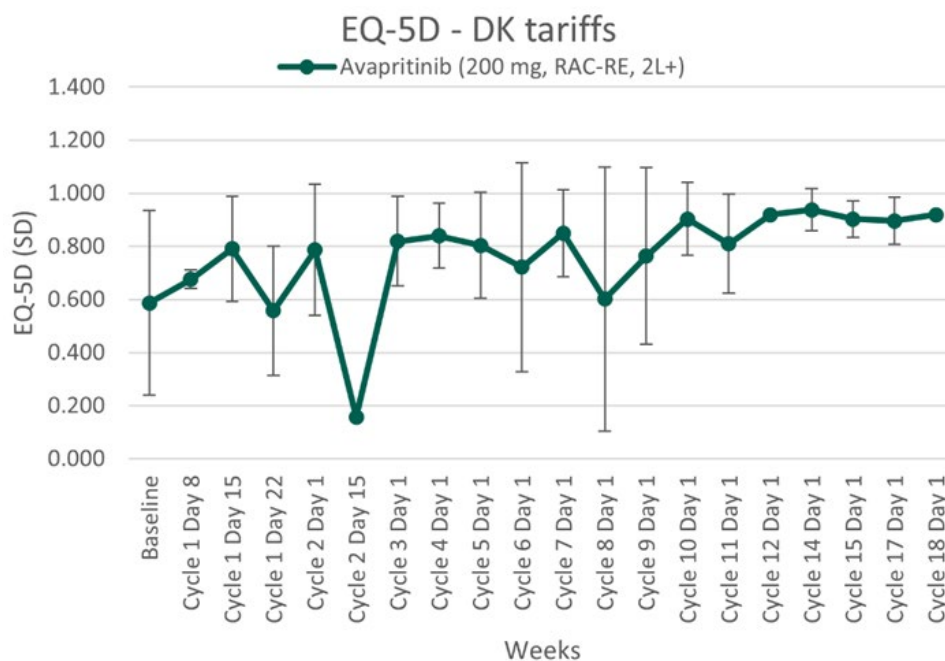
Tabel 10. Data for global helbredsstatus efter behandling med avapritinib

| | ASM (n=8) | SM-AHN (n=29) | MCL (n=10) | Alle |
|-------------------|-------------|---------------|------------|-------------|
| Baseline | 51,4 (n=6) | 34,0 (n=26) | 34,3 (n=9) | 36,6 (n=41) |
| Cyklus 1 (dag 15) | 47,22 (n=6) | 55,1 (n=23) | 47,9 (n=8) | 52,3 (n=37) |
| Cyklus 3 (dag 1) | 51,7 (n=5) | 62,1 (n=22) | 40,3 (n=6) | 56,6 (n=33) |



| | ASM (n=8) | SM-AHN (n=29) | MCL (n=10) | Alle |
|-------------------|------------|---------------|------------|-------------|
| Cyklus 7 (dag 1) | 51,7 (n=5) | 62,8 (n=17) | 58,3 (n=4) | 59,9 (n=26) |
| Cyklus 17 (dag 1) | 50 (n=1) | 66,7 (n=8) | 66,7 (n=1) | 65 (n=10) |

Figur 6 viser data mappet til EQ-5D med danske præferencevægte.



Figur 6. QLQ-C30-data fra PATHFINDER mappet til EQ-5D med danske præferencevægte

Medicinerådets vurdering af livskvalitet

Medicinerådet vurderer, at data for avapritinib samlet set tyder på en hurtig stigning i livskvalitet sammenholdt med baseline. Samme tendens ses i domænerne for fysisk og emotionel funktion. Resultaterne skal dog ses med forbehold for, at der mangler data for en del patienter, både i starten og særligt ved de senere opfølgningstidspunkter, og det kunne være de dårligste patienter eller de patienter, som oplever svære bivirkninger, som falder fra.

For de forskellige SM-typer ses særligt en stigning for patienter med SM-AHN og også MCL, omend sidstnævnte er baseret på data for meget få patienter. For ASM, som generelt er den SM-type, hvor der ses den bedste prognose, ses ingen ændring i livskvalitet ift. baseline.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Data for uønskede hændelser af avapritinib omfatter de patienter fra EXPLORER- og PATHFINDER-studier, der blev behandlet med 200 mg (n=126 af de i alt 193 inkluderede



patienter). Det betyder, at patienter, som fik avapritinib i 1. linje, også er omfattet af safety-populationen. Den mediane opfølgningstid var 41 måneder (*data cut-off* i april 2021).

Typiske bivirkninger

Meget hyppige bivirkninger af avapritinib med en startdosis på 200 mg er ifølge produktresumeeet: ødemer (70 %), trombocytopeni (47 %), anæmi (23 %), neutropeni (21 %), træthed (18 %), smagsforstyrrelse (16 %), ændring i hårfarve (15 %), diarré (14 %) og kvalme (13 %) (14).

Kognitive forstyrrelser blev ifølge ansøgningen observeret hos 19 %, men de var sjældent alvorlige (1/126), og kun 2/126 patienter ophørte behandlingen af denne årsag.

Tabel 11 viser alle rapporterede uønskede hændelser. 38 % havde en alvorlig hændelse (hyppigst anæmi $n=4$ og intrakraniell blødning= 4). 75 % havde en uønsket hændelse af minimum grad 3. Hos 72 % førte bivirkningerne til dosisreduktion, og 18 % ophørte behandlingen pga. bivirkninger. I alt 8 patienter (6 %) døde som følge af uønskede hændelser under behandlingen.

Tabel 11. Uønskede hændelser for avapritinib 200 mg (EXPLORER og PATHFINDER)

| Patienter med uønskede hændelser n (%) | Avapritinib (N=126) |
|--|---------------------|
| ≥ 1 uønskede hændelser | 126 (100 %) |
| ≥ 1 alvorlige uønskede hændelser | 48 (38 %) |
| ≥ 1 hændelse med CTCAE grad 3 | 95 (75 %) |
| ≥ 1 uønskede reaktioner, n (%) | 120 (95 %) |
| Medførte dosisreduktion | 91 (72 %) |
| Afbrød behandlingen uanset årsag | 38 (30 %) |
| Afbrød behandlingen på grund af uønskede hændelser | 23 (18 %) |
| Dødsfald | 8 (6 %) |
| Dødsfald relateret til behandlingen | 0 |

Bemærk: Uønskede hændelser er kodet ved hjælp af MedDRA 18.1. Alle behandlingsrelaterede uønskede hændelser, herunder alvorlige behandlingsrelaterede uønskede begivenheder, er inkluderet i opsummeringen. Hvis en patient oplever flere hændelser af samme alvorlighed, relation eller udfald, tælles de kun én gang inden for den pågældende alvorlighed, relation eller udfald. Dog kan patienter tælles mere end én gang samlet set. Kilde: Safety CSR; Tabel 25 (4).

De data, som indgår i den sundhedsøkonomiske model, omfatter alene de uønskede hændelser af minimum grad 3 fra PATHFINDER, som investigator vurderede som relateret til avapritinib 200 mg, og som blev observeret hos mindst 5 % af patienterne.



Sammenligning med BAT (cladribin)

Det retrospektive BLUEPRINT-studie af BAT kan ikke anvendes til at estimere typen af bivirkninger, da det kun opgør bivirkninger samlet for alle behandlinger for den fulde population.

Incidensen af uønskede hændelser i ansøgers hovedanalyse for BAT blev alene estimeret for cladribin. Disse oplysninger blev baseret på oplysninger fra produktresuméet for Litak (20) og et studie af Barete et al. (2015) (11). Tabel 12 viser de uønskede grad 3-hændelser, som forekom hos mindst 5 % af patienterne. Det er de data, som indgår i den sundhedsøkonomiske model. Bemærk, at der er betragtelig forskel i opfølgningstiderne for avapritinib (median 41 måneder) og data fra studier af cladribin af Barete et al., hvor der er 10 års opfølgningstid.

Tabel 12. Uønskede hændelser anvendt i den sundhedsøkonomiske model

| Uønskede hændelser | Avapritinib | Cladribin | Kilde | Forklaring |
|---|-------------|------------|---------|--|
| Uønskede hændelser, grad ≥ 3 , n (%) | 95 | 68 / 62* | (11,20) | Grad ≥ 3 AE med ≥ 5 % incidens |
| Trombocytopeni | 23 (24 %) | 31 (50 %)* | (20) | – |
| Anæmi | 27 (29 %) | 34 (55 %)* | (11,20) | – |
| Andre hæmatologiske lidelser ^a | 39 | 88 | (11) | – |
| Sepsis | NA | 7 (10 %) | (11) | – |
| Feber af ukendt oprindelse | NA | 4 (6 %) | (11) | – |

NA: Not applicable. SoC: Standardbehandling.

Bemærk: Kun rapporterede uønskede hændelser (5 % > grad 3 eller derover) er opført i tabellen.

a: For avapritinib dækker "andre hæmatologiske lidelser" over neutropeni (n=21 (16,7 %)), nedsat neutrofilital (n=10 (7,9 %)) og nedsat antal blodplader (n=8 (6,3 %)). For standardbehandling (SoC) dækker "andre hæmatologiske lidelser" over neutropeni (n=32) og nedsat absolut lymfocytaltal (n=56) (11).

*Estimeret ud fra et studie af patienter med hårcelle-leukæmi (20)

**Data-on-file: Blueprint Medicines Corporation. Summary of clinical safety in advanced systemic mastocytosis: avapritinib (CSR for EXPLORER and PATHFINDER). 2021.

Bivirkningsprofil ift. evt. skift fra midostaurin til avapritinib

Nedenfor samstilles frekvens og type af bivirkninger af hhv. midostaurin og avapritinib med henblik på at vurdere, om det kan være relevant at skifte til avapritinib, hvis patienten oplever bivirkninger af midostaurin. Grad 3-4 er angivet i parentes. Bivirkninger af særlig interesse, hvor der er store numeriske forskelle, er fremhævet med fed skrift og uddybes efter tabellen.



Tabel 13. Uønskede hændelser anvendt i den sundhedsøkonomiske model

| | Midostaurin 200 mg (grad 3-4) | Avapritinib 200 mg (grad 3-4) |
|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Ødemer (perifert) | Ikke oplyst 35 % (3,5 %) | 70 % (4,8 %) 12 % (0) |
| Trombocytopeni | Ikke oplyst | 47 % (23 %) |
| Anæmi | Ikke oplyst | 23 % (11,9 %) |
| Neutropeni | Ikke oplyst | 21 % (19 %) |
| Febril neutropeni | 7,7 (7 %) | Ikke oplyst |
| Træthed | 31 % (8,5 %) | 18 % (2,4 %) |
| Smagsforstyrrelser | Ikke oplyst | 16 % (0,8 %) |
| Ændring i hårfarve | Ikke oplyst | 15 % (0) |
| Diarré | 51 % (6,3 %) | 14 % (1,6 %) |
| Kvalme | 82 % (5,6 %) | 13 % (0) |
| Opkastning | 68 % (5,6 %) | 8,7 % (0,8 %) |
| Kognitiv lidelse | Ikke oplyst | 12 % (1,6 %) |
| Opmærksomhedsforstyrrelse | 7 % (0) | Ikke oplyst |
| QTc-forlængelse | 10,6 % (0,7 %) | 1,6 % (0,8 %) |
| Sepsis | 7,7 (7,7 %) | Ikke oplyst |
| Pneumoni | 8,5 (7 %) | Ikke oplyst |
| Intrakraniel blødning | Ikke oplyst | 2,4 % (0,8 %) |

Kilde: Produktresumé for avapritinib og midostaurin (tabel 4) (8,14).

Bivirkninger af særlig interesse ift. skift fra midostaurin er gastrointestinale gener og QTc-forlængelse.

Gastrointestinale gener

I dansk klinisk praksis opleves svær kvalme og opkastning under behandling med midostaurin som et så stort problem hos patienterne, at der er et klinisk behov for et alternativ, der ikke eller i mindre grad har disse bivirkninger. Diarré vil oftest mere være relateret til mastocytosen end til lægemidlet.



Ifølge produktresumeeet for midostaurin ses kvalme og opkastning hos hhv. 82 og 68 % af patienterne, og mere end 5 % har disse bivirkninger i svær grad (grad 3-4). For avapritinib ses kvalme og opkastning hos 13-14 %, og mindre end 1 % har disse bivirkninger i svær grad (grad 3-4). Endvidere fik 28 % antiemetika under studiet (ikke oplyst for midostaurin).

Der er dog forskel på, hvor mange patienter som fik reduceret dosis i løbet af studierne (midostaurin 31 % vs. avapritinib 75 %). For midostaurin var kvalme, opkastning og diarré den hyppigste årsag til dosisreduktion (26 %) og seponering (4,2 %). Andre hyppigste årsager var febril neutropeni og pleuraeksudat. For avapritinib skyldtes dosisreduktion oftest andre årsager (trombocytopeni, neutropeni, periorbitalt ødem, perifert ødem, asteni, nedsat trombocytal og kognitive forstyrrelser).

Alt i alt tyder det på, at skift til avapritinib vil medføre mindre kvalme og opkastning end midostaurin.

QTc-forlængelse

QTc-intervalforlængelse forekom hos 10,6 % for midostaurin vs. 1,6 % for avapritinib. Heraf var 0,7 % og 0,8 % klassificeret som grad 3-4. Forskellen ses således for grad 1-2, der svarer til en QTc-intervalforlængelse på 450-500 ms., mens der ikke er forskel i andel patienter med QTc-intervalforlængelse > 500 ms.

I henhold til produktresumeeet for midostaurin fremgår det, at ændringen i forhold til baseline i QTcF som funktion af koncentrationen af midostaurin (inkl. metabolitterne CGP62221 og CGP52421) er undersøgt i et fase 2-studie hos 116 patienter med ASM, SM-AHN eller mastcelleleukæmi. Ved medianen af de højeste C_{min}-koncentrationer opnået ved en dosis på 100 mg to gange daglig viste hverken midostaurin, CGP62221 eller CGP52421 potentiale til at forårsage klinisk signifikant QTcF-forlængelse, da de øvre grænser for forventet ændring ved disse koncentrationsniveauer var mindre end 10 ms. (henholdsvis 5,8, 2,4 og 4,0 ms). Generelt anføres det, at "der skal udvises forsigtighed hos patienter med risiko for QTc-forlængelse (fx på grund af samtidig behandling med anden medicin og/eller elektrolytforstyrrelser), og regelmæssige evalueringer af QT ved brug af EKG bør overvejes, hvis midostaurin tages samtidig med lægemidler, der kan forlænge QT-intervallet".

For avapritinib fremgår det, at avapritinibs evne til at forlænge QT-intervallet blev vurderet hos 27 patienter, som fik avapritinib ved doser på 300/400 mg én gang dagligt i et åbent studie med én behandlingsgruppe bestående af patienter med GIST. Den estimerede gennemsnitlige ændring fra baseline i QTcF var 6,55 ms. (90 % CI: 1,80 til 11,29). Generelt anføres det, at avapritinib bør anvendes med forsigtighed hos patienter med GIST eller AdvSM med kendt forlænget QT-interval eller med risiko for forlænget QT-interval (fx på grund af samtidige lægemidler, præeksisterende hjertesygdom og/eller elektrolytforstyrrelser), og at vurdering af QT-intervallet med EKG bør overvejes, hvis avapritinib tages samtidig med lægemidler, der kan forlænge QT-intervallet.

Alt i alt gælder der nogenlunde samme forhold og forsigtighedsregler ift. QTc-forlængelse for avapritinib og midostaurin, og der er således ingen oplagt indikation for at skifte til avapritinib af denne årsag.



Intrakraniel blødning

Risikoen for intrakranielle blødningshændelser er højere hos patienter med trombocytaltal $< 50 \times 10^9$. Avapritinib anbefales ikke til patienter med trombocytaltal $< 50 \times 10^9/l$.

Intrakraniel blødning forekom også hos 3 (2,5 %) af de 121 patienter, som modtog en startdosis på 200 mg én gang dagligt og havde et trombocytaltal på $\geq 50 \times 10^9/l$ inden start af behandling. Derfor skal der løbende udføres en trombocytælling efter start af avapritinib (14).

Medicinerådets vurdering af sikkerhed

Alle patienter behandlet med avapritinib oplevede mindst en uønsket hændelse, og 3 ud af 4 oplevede en hændelse af mindst grad 3, der medførte dosisreduktion (hos 75 %) eller ophør med behandlingen (18 %).

Bivirkningsprofilen er forskellig fra cladribin. Særligt ses større toksicitet for cladribin i form af trombocytopeni og anæmi, og der er også rapporteret tilfælde af sepsis. Der skal dog tages forbehold for, at uønskede hændelser for cladribin er rapporteret for en væsentlig længere periode.

Bivirkningsprofilen adskiller sig fra midostaurin i form af lavere frekvens af kvalme og opkastning, hvorfor der kan være klinisk indikation for at skifte til avapritinib hos patienter, som oplever svær kvalme og opkastning.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Samlet set vurderer Medicinerådet, at datagrundlaget for avapritinib er spinkelt med få patienter (47), som er fordelt på tre forskellige typer af mastocytose (ASM, SM-AHN og MCL), som har forskellig prognose. Patienter med SM-AHN udgør mere end halvdelen af populationen, hvormed ASM og MCL kun udgør meget få patienter. Opfølgningstiden (14,6 måneder ved *data cut-off* i april 2021) er kort, og kun få patienter er fulgt i 24 måneder. En senere opgørelse fra september 2022 i et abstrakt, som Medicinerådet selv har fundet, understøtter dog data for effekt op til 24 måneder. Studiet afsluttes i 2026, og der er derfor udsigt til data med længere opfølgning.

Det er meget uklart, hvad avapritinib egentlig bliver sammenlignet med, da komparator (BAT) er en pulje af forskellige lægemidler anvendt i 2. eller senere linjer. Heri indgår også midostaurin, som de fleste patienter i Danmark vil have modtaget i 1. linje.

Samtidig er den indirekte sammenligning mellem avapritinib og BAT forbundet med betydelige risici for bias og tvivlsomme antagelser. Fx at tid i behandling med BAT antages at være lig med PFS.

2.7 Mulig anvendelse i dansk klinisk praksis

I dansk klinisk praksis anvendes midostaurin i 1. linje. Effekten heraf vurderes fortrinsvis ud fra patientens kliniske symptomer.



Nogle patienter oplever så svær kvalme og opkastning under behandling med midostaurin, at de vil kunne have mulig gavn af skifte til avapritinib.

På baggrund af de gennemgåede studiedata, hvor størstedelen af patienterne netop er skiftet fra midostaurin til avapritinib, ser det ud til, at avapritinib er mindst lige så effektivt som midostaurin, men frekvensen af kvalme og opkastning er markant mindre for avapritinib.

Efter opstart af avapritinib vil effekt og bivirkninger kunne vurderes inden for 2-3 måneder. Hvis effekten udebliver, kan behandlingen herefter seponeres igen.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med avapritinib sammenlignet med bedste tilgængelige behandling (BAT).

Analysen er baseret på effektestimater for avapritinib for OS, PFS og tid i behandling (ToT) fra PATHFINDER. Effektestimaterne baserer sig på de 47 patienter, som blev behandlet i 2. linje, startede med en dosis på 200 mg avapritinib, og havde et evalueret respons, se evt. afsnit 2.3.1. Bivirkningsdata er baseret på de 126 patienter, der startede med avapritinib i en dosis på 200 mg i EXPLORER eller PATHFINDER, hvori der også indgår data fra patienter, som blev behandlet i 1. linje.

Effektestimater for BAT for OS og ToT er baseret på BLU-285-2405, et retrospektivt studie, som indeholder en blanding af lægemidler, herunder midostaurin og cladribin. Omkostningerne for midostaurin er dog ekskluderet fra BAT-armen med henblik på at afspejle dansk klinisk praksis, hvor patienterne allerede har modtaget midostaurin i 1. linje. Bivirkninger for BAT-armen inkluderes kun for cladribin og er baseret på et retrospektivt studie samt EMAs produktresumé, se evt. afsnit 2.5.

Herudover har Medicinrådet udarbejdet en scenarieanalyse, som afspejler situationen, hvor en patient skifter fra midostaurin til avapritinib, i tilfælde hvor der er et klinisk behov for et alternativ til patienter, som oplever svær kvalme og opkastning af midostaurin.

3.1 Analyseperspektiv

Ansøger anvender et begrænset samfundsperspektiv, i overensstemmelse med Medicinrådets metoder. Analysen har en tidshorizont på 23 år, hvilket ansøger vurderer er tilstrækkeligt til at indfange alle relevante sundhedsgevinster og omkostninger, givet at den gennemsnitlige alder i PATHFINDER (gennemsnit af alle tre indikationer) er 66 år for avapritinib-behandlede og 65 år for BAT-behandlede i BLU-285-2405. Omkostninger og QALY-gevinster er diskonteret med 3,5 % for hele tidshorizonten.



Medicinerådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang til analyseperspektiv, diskontering og tidshorisont, idet de er i overensstemmelse med Medicinerådets metodevejledning.

Medicinerådet bemærker, at størstedelen af tidshorisontens indvirkning på resultatet sker inden for de første 10 år, og majoriteten af forskellen i QALY opnås inden for 5-10 år i modellens forløb.

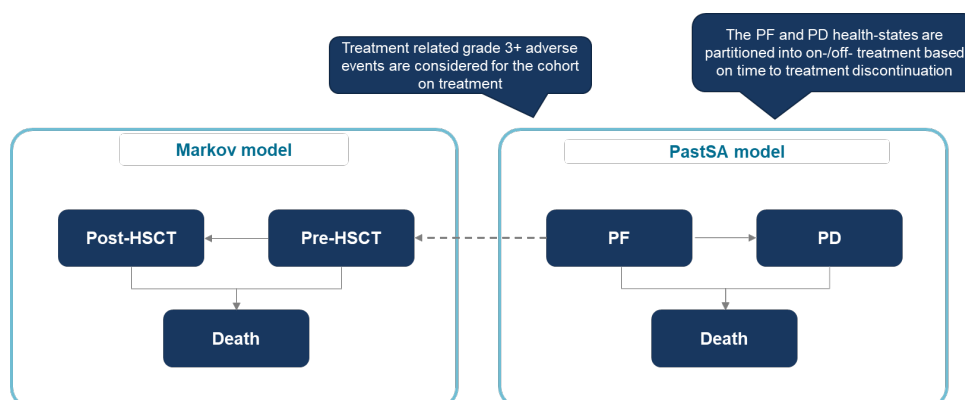
3.2 Model

Ansøger estimerer de inkrementelle omkostninger og QALY-gevinsten forbundet med avapritinib på baggrund af en kombination af en *partitioned survival*-model og en semi-Markov-simulering.

Partitioned survival-modellen afspejler sygdomsforløbet for patienter, som løbende behandles med avapritinib eller BAT. Markov-simuleringen afspejler derimod sygdomsforløbet for den del af patienterne, som får hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT). Ansøger begrundet valget af et tillæg af en Markov-simulering med, at en *partitioned survival*-model kun kan inkludere stadier, som er betinget af overlevelseskurver, der gensidigt udelukker hinanden.

Analysen har en cykluslængde på en måned, og der anvendes *half-cycle correction*.

Modellen består af fem stadier, som gensidigt udelukker hinanden; progressionsfri (PF), progressiv sygdom (PD), præ-HSCT, post-HSCT og død (det absorberende stadie). PF- og PD-stadierne er yderligere opdelt i 'behandling' og 'ingen behandling', hvilket baseres på data for tid i behandling (ToT). Figur 7 illustrerer modellens struktur.



Figur 7. Illustration af ansøgers model

Ved modellens første cyklus indtræder alle patienter i det progressionsfri stadie. Herefter overgår en andel af patienterne (de patienter, der har potentiale til at kunne klare HSCT) fra hver behandlingsarm (se evt. ansøgningens afsnit 8.4).

Patienterne, som ansøger antager kandiderer til HSCT, fratrækkes fra patientgruppen i det progressionsfri stadie og antages at overgå til præ-HSCT-stadiet. Her opholder de sig i 12 cyklusser, hvor de modtager cytoreduktiv behandling, indtil de gennemgår HSCT. Det



antages derudover, at patienter i post-HSCT-stadiet ikke kan overgå til det progredierede stadie. Antagelsen hviler på resultater fra et langtidsstudie af HSCT i avanceret systemisk mastocytose, hvor det er vist, at PFS- og OS-kurverne overlapper hinanden, hvilket kan betyde, at progression efter HSCT resulterer i død (21).

Medicinrådets vurdering af model

Medicinrådet finder det væsentligt at påpege den betydelige usikkerhed, der er forbundet med, at datagrundlaget for avapritinib er meget spinkelt. Der er tale om 47 patienter fordelt på tre forskellige diagnoser (ASM, SM-AHN og MCL) med vidt forskellige prognoser. Samtidig er opfølgningstiden på kun 14,6 måneder. Til trods for de store forskelle i prognoserne for OS og PFS baserer ansøgers partitioned survival model sig på et samlet estimat for OS og PFS, hvilket gør det svært at konkretisere, hvilken forskel der kan være på tværs af diagnoserne. OS-data for avapritinib er, som beskrevet i afsnit 2.4.3, ikke statistisk signifikant, hvorfor HR imellem avapritinib og BAT reelt kan være både højere eller lavere, uden at det er muligt for Medicinrådet at vurdere den præcise forskel. Medicinrådet vælger som tidligere beskrevet at undersøge ændringer i HR for OS i en følsomhedsanalyse.

Partitioned survival-modellen tager udgangspunkt i en sammenligning mellem avapritinib og BAT anvendt i 2. eller senere behandlingslinje. BAT er en blanding af lægemidler, som ikke afspejler dansk klinisk praksis. Først og fremmest fordi en stor del af patienterne i BAT-armen har modtaget midostaurin i 2. linje, som stort set alle patienter i dansk klinisk praksis bliver behandlet med i 1. linje. Det betyder, at effekt- og omkostningsestimater i BAT-armen ikke afspejler dansk klinisk praksis, hvor cladribin er det primære valg til 2. linjebehandling. I de få observationelle studier på området, som Medicinrådet kender til, vurderes det, at midostaurin er bedre end cladribin, og effekten er bedre dokumenteret end effekten af cladribin. Brugen af cladribin er baseret på et enkelt retrospektivt studie (BLU-285-2405), hvorfor Medicinrådet antager, at HR for avapritinib vs. cladribin alene formentlig vil være lavere end avapritinib vs. BAT (0,47), men det er ikke muligt at estimere den reelle forskel, omend forskellen formentlig vil have været til avapritinibs fordel. Effektestimaterne, som indgår i BAT-armen, er baseret på den samlede effekt af behandlingsmikset i BLU-285-2405, og det er ikke muligt at adskille effekterne i analysen. Derfor vælger Medicinrådet at præsentere analysen, som den er indsendt af ansøger, hvor avapritinib sammenlignes med BAT.

Medicinrådet vurderer, at den sundhedsøkonomiske model samlet set kan give en vis indikation om omkostningseffektiviteten, men finder, at grundlaget for inklusion af semi-Markov-modellen vedrørende HSCT er så spinkelt, at det ikke kan retfærdiggøre inklusion i Medicinrådets analyse. Derfor ekskluderes denne del af modellen fremadrettet. Eksklusionen har kun begrænset betydning for resultatet, men ikke til avapritinibs fordel.



3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

3.3.1 Helbredsrelateret livskvalitet i det progressionsfri stadie

Som beskrevet i afsnit 2.4.7 er der indsamlet livskvalitetsdata med EORTC QLQ-C30-spørgeskemaet i PATHFINDER, som ansøger anvender til at afspejle helbredsrelateret livskvalitet i modellens progressionsfri stadie. Data fra PATHFINDERs 200 mg RAC-AE-population er via Young et al. mappet fra EORTC QLQ-C30 til EQ-5D-3L, og ansøger anvender engelske præferencevægte i sin hovedanalyse for at estimere nytteværdien af det progressionsfri stadie.

Ansøger argumenterer for, at brugen af engelske præferencevægte sikrer, at der er konsistens i analysen, fordi modelleringen af livskvalitet i det progredierede helbredsstadie baseres på anden litteratur (se afsnit 3.3.2). Som en scenarieanalyse har ansøger via Hagiwara et al. mappet EORTC QLQ-C30 til EQ-5D-5L og anvendt danske præferencevægte.

Ansøger har efterfølgende aldersjusteret nytteværdierne i det progressionsfri stadie jf. Medicinrådets metodevejledning. Nytteværdierne anvendt i det progressionsfri stadie ses i Tabel 14.

Tabel 14. Nytteværdi i det progressionsfri stadie

| | Resultat [95% CI] | Instrument | Præference- vægt | Kommentar |
|---|-----------------------|------------|---------------------|---|
| Progressionsfri RAC-RE-population (base case) | 0,654 [N/A-N/A] | EQ-5D-3L | UK | PATHFINDERs 2. linje, 200 mg RAC-RE-population |
| Progressionsfri RAC-RE-population (Scenarie: Danske præferencevægte) | 0,732 [0,66-0,802] | EQ-5D-5L | DK | Scenarieanalyse på PATHFINDERs 2. linje, 200 mg RAC-RE-population |

Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet i det progressionsfri stadie

Medicinrådet vælger at basere hovedanalysen på EQ-5D-5L-data (ansøgers scenarieanalyse med danske præferencevægte) som udgangspunkt for analysen. Ændringen har en moderat betydning for resultatet til avapritinibs fordel.

3.3.2 Livskvalitet i det progredierede stadie

Fordi de fleste patienter i PATHFINDER dør kort efter progression, vurderer ansøger, at datagrundlaget for livskvalitet i det progredierede helbredsstadie baseres på for sparsomme data, hvis det modelleres på baggrund af studiets korte opfølgningstid. Derfor estimerer ansøger i stedet livskvaliteten på baggrund af en litteratursøgning.

Resultatet af litteratursøgningen er en vægt fra sygdomsområder, som ansøger vurderer kan afspejle avanceret systemisk mastocytose (herunder karcinoid syndrom, Zollinger-



Ellison syndrom, lymfomer og andre typer af mastcelle-aktiverende syndromer). Litteratursøgningen identificerer fire studier af relevans for beregningen af en ratio mellem det progressionsfri stadie og progredierede stadie i modellen.

Af de fire studier anvender ansøger et studie af primært nydiagnosticerede patienter med akut myeloid leukæmi, da det er det studie (Mamolo et al.), hvis nytteværdi for det progressionsfri stadie (0,73) er nærmest værdien for det progressionsfri stadie i PATHFINDER (0,74). Forskellen imellem de to værdier (0,74 og 0,73) er 2 %, hvilket ansøger omdanner til en vægt på 0,98, som så multipliceres på nytteværdien for det progressionsfri stadie fra Tabel 4 (0,654), svarende til et ny helbredsrelateret livskvalitetsniveau på 0,645 i det progredierede stadie. Til sammenligning opnår ansøger en EQ-5D-baseline-nyttværdi på ca. 0,6 forud for behandling med avapritinib som beskrevet i afsnit 2.4.7 (se evt. Figur 6).

Ansøger har efterfølgende aldersjusteret nytteværdien i det progredierede stadie jf. Medicinrådets metodevejledning. Nyttværdier anvendt i det progredierede stadie ses i Tabel 15.

Tabel 15. Nyttværdi i det progredierede stadie

| | Resultater | Instru- ment | Præference- vægt | Kommentar |
|---|------------|---|------------------------------------|--|
| Progredieret RAC-RE-population (Base-case) | 0,645 | EQ-5D-3L | Ratio: USA Pathfinder: UK | Ratio fra Mamolo et al., multipliceret på nytteværdi fra PATHFINDERS RAC-RE-population (0,645) |
| Progredieret RAC-RE-population (Scenarie: Danske præferencevægte) | 0,720 | Ratio: EQ-5D-3L Pathfinder: EQ-5D-5L | Ratio: USA Pathfinder: DK | Ratio fra Mamolo et al., multipliceret på nytteværdi fra PATHFINDERS RAC-RE-population med danske nytteværdier (0,732) |

Abbreviations: HSUV: Health state utility value. EQ-5D-3L: EuroQol 5-Dimensions 3-Levels. RAC-RE: Response assessment committee response-evaluable population. 2L: Second line. CI: Confidence interval.

Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet i det progredierede stadie

Medicinrådet vurderer det meget usandsynligt, at patienter, der progredierer på 2. linje behandling, har nær samme nytteværdi som patienter, der er progressionsfri. Medicinrådet vælger derfor at ændre nytteværdien i det progredierede stadie til at afspejle nytteværdien ved baseline fra PATHFINDER, svarende til 0,6. Ændringen har kun mindre konsekvens for analysens resultatet til avapritinibs fordel.

3.3.3 Fald i nytteværdi pga. bivirkninger

Ansøger medregner ikke fald i nytteværdi på baggrund af bivirkninger, men tillader inklusionen af deres effekt baseret på estimater fra en litteratursøgning at indgå som et scenarie i analysen. Da fald i nytteværdi pga. bivirkninger næsten ingen indvirkning har på resultatet, vælger Medicinrådet ikke at præsentere alle værdierne i



vurderingsrapporten. En fuld liste over bivirkninger og nytteværdier fremgår af ansøgningens tabel 51 på side 77.

Medicinrådets vurdering af fald i nytteværdi pga. bivirkninger

Medicinrådet vælger at inkludere fald i nytteværdi pga. bivirkninger i hovedanalysen, idet omkostninger til bivirkningerne medregnes af ansøger. Medicinrådet understreger, at fald i nytteværdi pga. bivirkninger vurderes at have minimal betydning for modellens resultater.

3.4 Omkostninger

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer Medicinrådet lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, monitoreringsomkostninger, bivirkningsomkostninger samt patientomkostninger. Det er særligt lægemiddelomkostninger for avapritinib, som har betydning for analysens resultat.

Ansøger har inkluderet omkostninger til HSCT, men da Medicinrådet har ekskluderet denne del af modellen fra hovedanalysen, og da betydningen for omkostningerne er minimale, præsenteres disse ikke. I stedet henvises til ansøgningens beskrivelse af omkostningerne.

3.4.1 Lægemiddelomkostninger

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

Avapritinib

Avapritinib er tilgængelig i tabletform med 30 stk. i styrker af 300, 200, 100 og styrkerne 50 og 25 mg, som dog ikke er lanceret ved vurderingstidspunktet. Lægemiddelprisen er ens på tværs af pakningerne, og i modellen anvendes en dosis på 200 mg dagligt, svarende til den anbefalede dosis i avapritinibs produktresumé og PATHFINDER-studiet. Ansøger har muliggjort, at 15 % af patienterne modtog mindre end 100 mg avapritinib dagligt, men ikke argumenteret hvorfor. Ansøger har derudover ikke medregnet lægemiddelpild forbundet med administration af avapritinib og BAT og har ikke argumenteret for, om dette er klinisk plausibelt eller ej.

Bedste tilgængelige behandling (BAT)

BAT dækker over en blanding af *off-label*-behandlinger, herunder cladribin, interferon alfa-2a, imatinib, peginterferon alfa-2a, midostaurin og visse lægemidler til behandling af AML. Ansøger har fordelt andelen af patienter, der behandles med de forskellige lægemidler på baggrund af en vurdering af midostaurin til avanceret systemisk mastocytose foretaget af det engelske HTA-institut NICE (22). Fordelingen af behandlingsmodaliteter fremgår af Tabel 16, og dosisregimerne, der er tilknyttet de enkelte regimer, fremgår af Tabel 17.



Tabel 16. Fordeling af de enkelte behandlingsmodaliteter hos BAT-behandlede patienter

| Lægemiddel | %, der behandles med lægemidlet |
|--------------------------|---------------------------------|
| Cladribin | 53,65 % |
| Interferon alfa-2a | 2,05 % |
| Imatinib | 4,51 % |
| Peginterferon alfa 2a | 24,23 % |
| AML-lignende behandling* | 15,56 % |
| Midostaurin | 0 % |

Note: AML-lignende behandlinger inkluderer: azacitidin, AML-lignende (C+D), (C+I), (C+M+E) og (C+M). Forkortelse: AML-lignende: Akut myeloid leukæmi-lignende. C: Cytarabin. D: Daunorubicin, E: Etoposid, I: Idarubicin, M: Mitoxantron.

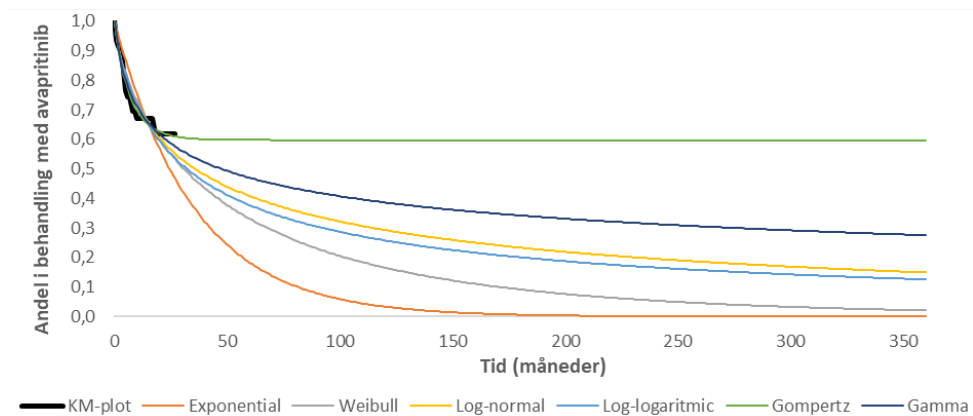
Tabel 17. Dosisregimer for BAT-behandlede patienter

| Lægemiddel | Dosis | Frekvens | Kilde |
|-------------------------|---|--|--|
| Cladribin | 0,14 mg/kg | Gives på dag 1-5 i maksimalt 9 cyklusser. | NICE TA728 (51) og Barete et al. (65) |
| Interferon alfa | 180 mkg/uge | Median antal administrationer per cyklus = 4 | NICE TA728 (51) |
| Imatinib | 400 mg/dag | En gang dagligt | NICE TA728 (51) |
| Peginterferon alfa 2a | Antages at være ens med interferon alfa, fordi peginterferon alfa 2a ikke er tilgængeligt på det danske marked. | | |
| AML-lignende behandling | Azacitidin-baseret: 2 pakninger/administration af 7 administrationer/cyklus over 6 cyklusser. Cytarabin-baseret: Flere forskellige lægemidler og dosisregimer afhængigt af litteraturen. | | Dombret et al. (62), Wiernik et al. (59), Meloni et al. (60), and Röllig et al (61). |
| Midostaurin | 200 mg/dag | Dagligt | NICE TA728 (51) |

Ekstrapolering af ToT-data for avapritinib og BAT

Ansøger baserer ToT-data i avapritinib-armen på PATHFINDER og EXPLORER, inkl. patienter, som har modtaget avapritinib i 1. linje (n=176). For BAT-armen baseres ToT-data på ITC-analysen fra BLU-285-2405. For BAT-armen har ansøger anvendt en HR på 0,36 (0,22;0,57) fra BLU-285-2405 og antaget, at der er proportional hazard imellem avapritinib og BAT, svarende til metodikken beskrevet i afsnit 2.4.3 og 2.4.4 vedrørende ekstrapolation af hhv. OS og PFS-data.

Ansøger har herefter testet seks standardparametriske modeller til ekstrapolering af ToT, se Figur 8. Efterfølgende er kurverne vurderet ift. bedste statistiske fit (AIC/BIC). I figuren præsenteres et ekstrapoleret forløb over knap 30 år.



Figur 8. Ekstrapolering af data om tid i behandling (ToT) for avapritinib

Ansøger har på baggrund heraf valgt at anvende den eksponentielle fordeling til ekstrapolering af ToT-data for begge arme. Dette vurderer ansøger samtidig afspejler et mere klinisk plausibelt scenarie relativt til fx Gompertz- og log-normal-fordelingerne.

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet vurderer, at ansøgers tilgang til og valg af ekstrapolering af tid i behandling kan anvendes. Dog er estimeringen af parametrene i fordelingerne behæftet med en vis usikkerhed, idet datagrundlaget er meget spinkelt.

Tid i behandling har nogen betydning for analysens resultater, og derfor er det relevant at afspejle potentielle ændrings betydning for omkostningerne. Medicinrådet vælger derfor at præsentere en følsomhedsanalyse, hvor HR for ToT mellem avapritinib og BAT varieres ved brug af konfidensintervallets øvre og nedre estimater.

Ansøger har ikke argumenteret for, hvorfor 15 % af patienterne forventes at få en dosis under 100 mg dagligt, men Medicinrådet accepterer antagelsen i lyset af, at lægemiddelprisen er ens på tværs af de markedsførte pakninger, og det dermed ikke har en konsekvens for resultatet af analysen. Ansøger har derudover ikke argumenteret for, hvorfor lægemiddelpild er udeladt fra analysen. Medicinrådet anvender ansøgers tilgang til lægemiddelpild og vurderer, at følsomhedsanalysen vedrørende ændringer i HR for ToT mellem avapritinib og BAT kan afspejle relevante udsving i lægemiddelomkostninger i behandlingsforløbet.

Medicinrådet anvender ligeledes ansøgers antagelse om, at der ikke er lægemiddelpild forbundet med BAT, omend det er usikkert, om antagelsen er meningsfuld.

Medicinrådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP) og anvender pakninger med den laveste pris pr. enhed, målt på SAIP, se Tabel 18. Lægemiddelprisen for avapritinib har meget stor betydning for analysens resultat.



Table 18. Drug prices used in the Medicines Board's main analysis (April 2024)

| Drug | Strength (mg) | Units per pack | SAIP [DKK] |
|--------------------|---------------|----------------|------------|
| Avapritinib | 300 | 30 | ████ |
| | 200 | 30 | ████ |
| | 100 | 30 | ████ |
| | 50 | 30 | ████ |
| | 25 | 30 | ████ |
| Cladribin | 10 | 1 | ████ |
| Interferon alfa-2a | 180 | 4 | ████ |
| Imatinib | 100 | 60 | ████ |
| Azacitidin | 25 | 4 | ████ |
| Cytarabine | 100 | 20 | ████ |
| Daunorubicin | 20 | 1 | ████ |
| Idarubicin | 10 | 1 | ████ |
| Mitoxantron | 20 | 5 | ████ |
| Etoposid | 20 | 25 | ████ |
| Midostaurin* | 25 | 112 | ████ |
| | 25 | 56 | ████ |

*Midostaurin is included as a comparison basis in a separate scenario analysis for patients who switch to avapritinib due to side effects.

3.4.2 Administration costs

The applicant includes costs related to the administration of interferon, cladribin and AML-like treatment. Avapritinib, imatinib, nilotinib, dasatinib (TKI) and midostaurin are administered orally and are therefore not included in administration costs.

The applicant uses a macro-based approach to estimate administration costs, based on, for example, DRG rates from 2024 and the Medicines Board's guidance on unit costs. It is assumed that interferons are administered subcutaneously, and that 15% of patients will require assistance from a nurse. For cladribin-treated patients, it is assumed that 65% of patients receive cladribin from their own doctor, and 35% require hospitalization for 9 days. The remaining 5% are assumed to be treated in a hospital as an outpatient. AML-like treatment is assumed to be administered intravenously. The Medicines Board does not present all assumptions.



vedrørende administrationsomkostningerne, da disse næsten ingen betydning har for analysens resultat. I stedet henvises til ansøgers tabel 55 og 56 på s. 80-81.

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Ansøgers inklusion af administrationsomkostninger til BAT-behandlede baserer sig næsten udelukkende på antagelser, som ikke er blevet vurderet af en dansk klinisk ekspert forud for ansøgningen til Medicinrådet. Dermed er det meget usikkert, om antagelserne reelt afspejler klinisk praksis. Medicinrådet vælger i mangel af bedre data at anvende ansøgers estimer. Administrationsomkostninger har minimal betydning for resultatet.

3.4.3 Monitoreringsomkostninger

Ansøger antager, at patienter går til regelmæssig opfølgning på behandling, og at omkostningerne varierer fra det progressionsfri stadie til det progredierede stadie. Aktiviteterne og deres frekvens er baseret på vurderingen af midostaurin til behandling af avanceret systemisk mastocytose fra NICE (TA728) samt kliniske ekspertvurderinger fra Holland og Sverige. Monitoreringsomkostningernes frekvens og enhedsomkostninger er præsenteret i Bilag 9.5.

Medicinrådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Monitoreringsomkostningerne baserer sig på et scenarie, som repræsenterer forholdene for det engelske sundhedsvæsen, og er tidligere anvendt i forbindelse med en vurdering i England. Ansøger har gennemgået omkostningerne med kliniske eksperter, men da der er tale om udenlandske eksperter, må det forventes, at input herfra ikke nødvendigvis afspejler dansk klinisk praksis. Medicinrådet vælger dog at anvende ansøgers estimer, idet det er det bedste bud på forventningerne til monitoreringsomkostningerne i scenariet, hvor komparator er BAT. Omkostningerne har moderat betydning for analysens resultat.

3.4.4 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med bivirkninger ved behandling med henholdsvis avapritinib og cladribin. Ansøger anvender de rapporterede frekvenser for bivirkninger af grad 3-5 fra PATHFINDER med incidens > 5 % og data fra ekstern litteratur. Ansøger estimerer bivirkningsomkostninger på baggrund af DRG-takster, og omkostningerne tillægges som en omkostning pr. cyklus hos hver patient. Bivirkningsomkostninger har minimal betydning for analysens resultater, hvorfor Medicinrådet ikke præsenterer alle bivirkninger og tilknyttede takster i vurderingsrapporten. I stedet henvises til ansøgningens tabel 58, s. 83.

Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med bivirkninger.



3.4.5 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til monitoreringsaktiviteter, beskrevet i afsnit 3.4.3. Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 203 DKK pr. time og transportomkostninger på 140 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger. Da disse omkostninger har minimal betydning for analysens resultat, præsenterer Medicinrådet ikke antagelserne yderligere, men anvender disse i hovedanalysen. Antagelser vedr. patientomkostningerne er beskrevet i ansøgningens afsnit 11.7, s. 84-85.

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang til estimering af patientomkostninger.

3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

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

Tabel 19. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

| Antagelser | Ansøger | Medicinrådet | Henvisning |
|--|--|---|--------------|
| HSCT-forløb for patienter med komplet respons på avapritinib | Inkluderet | Ekskluderet | Afsnit 3.2 |
| Nytteværdi, progressionsfri stadie | Baseret på engelske præferencevægte (0,654) | Baseret på danske præferencevægte (0,73) | Afsnit 3.3.1 |
| Nytteværdi, progredierede stadie | Baseret på engelske præferencevægte Vægtet værdi af nytteværdien fra det progressionsfri stadie (0,645) | Baseret på danske præferencevægte Baseline EQ-5D-nyttværid fra PATHFINDER (0,60) | Afsnit 3.3.2 |
| Fald i nytteværdi pga. bivirkninger | Ikke inkluderet | Inkluderet | Afsnit 3.3.4 |

3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

I Medicinrådets hovedanalyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient til at være 1,47 QALY, mens de inkrementelle omkostninger pr. patient er ca. [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca.



6,51 mio. DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 4,44 mio. DKK pr. vundet QALY. Resultaterne fra Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 20.

Tabel 20. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

| | Avapritinib | BAT | Forskel |
|--|------------------------------------|-------------|-------------|
| Lægemiddelomkostninger | ■ | ■ | ■ |
| Administrationsomkostninger | 0 | 96.947 | -96.947 |
| Monitoreringsomkostninger | 713.465 | 1.160.572 | -447.107 |
| Bivirkningsomkostninger | 38.829 | 35.395 | 3.434 |
| Patientomkostninger | 64.118 | 28.995 | 35.123 |
| Totale omkostninger | ■ | ■ | ■ |
| Totale leveår | 3,97 | 2,84 | 1,12 |
| Totale QALY | 2,84 | 1,38 | 1,47 |
| Forskel i omkostninger pr. vundet leveår | Beregnet med AIP: 5.792.543 | | |
| | Beregnet med SAIP: ■ | | |
| Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER) | Beregnet med AIP: 4.442.859 | | |
| | Beregnet med SAIP: ■ | | |

3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Ansøgers følsomhedsanalyser er præsenteret i ansøgningens afsnit 12.2.1. For variable, som ansøger vurderer har særlig betydning for modellens resultat, er værdierne varieret med +/- 10 % eller med udgangspunkt i specifikke standardfejl eller prædefinerede øvre og nedre grænseværdier fra konfidensintervaller.

Medicinrådet har vurderet, at der er 3 følsomhedsanalyser, som har særlig relevans for vurderingen, og som er præsenteret i Tabel 21. Resultatet af analyserne viser, at HR for OS imellem avapritinib og BAT er afgørende for modellens resultater, og at Medicinrådets hovedanalyse, som kun i mindre grad afviger fra ansøgers hovedanalyse, repræsenterer et optimistisk scenarie for omkostningseffektiviteten af avapritinib i relation til BAT.

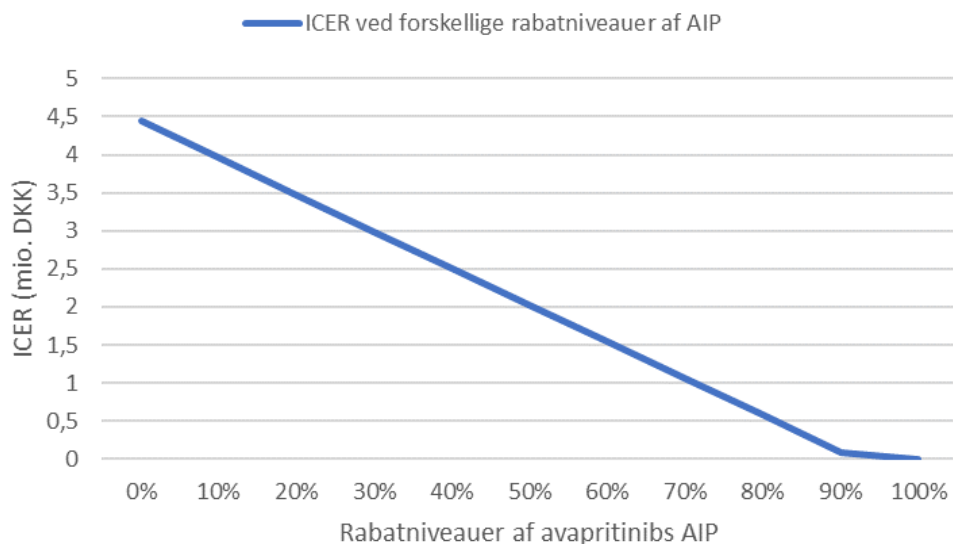


Tabel 21. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyser

| Parameter | Følsomheds-analyse | Inkrementelle QALY | Inkrementelle omkostninger (DKK) | ICER (+/- absolut forskel fra hoved-analysen) |
|-----------------------------|-------------------------|--------------------|----------------------------------|---|
| Resultatet af hovedanalysen | | 1,47 | ■ | ■ |
| HR for OS (0,47) | HR: 0,21 | 2,11 | ■ | ■ |
| | HR: 1,09 | 0,15 | ■ | ■ |
| HR for ToT (0,36) | HR: 0,51 | 1,41 | ■ | ■ |
| | HR: 0,26 | 1,50 | ■ | ■ |
| Allo-HSCT-model | Markov-model inkluderer | 1,53 | ■ | ■ |

ICER ved forskellige rabatniveauer på AIP

Da lægemiddelprisen på avapritinib er den primære driver bag omkostningsforskellene på avapritinib og BAT, har lægemiddelprisen også afgørende betydning for resultaterne af den sundhedsøkonomiske analyse. Derfor præsenteres i Figur 9 de inkrementelle omkostninger pr. vunden QALY ved forskellige niveauer af rabat på AIP for avapritinib for hovedanalysen.



Figur 9. ICER ved forskellige rabatniveauer på AIP for avapritinib beregnet på baggrund af Medicinrådets hovedanalyse



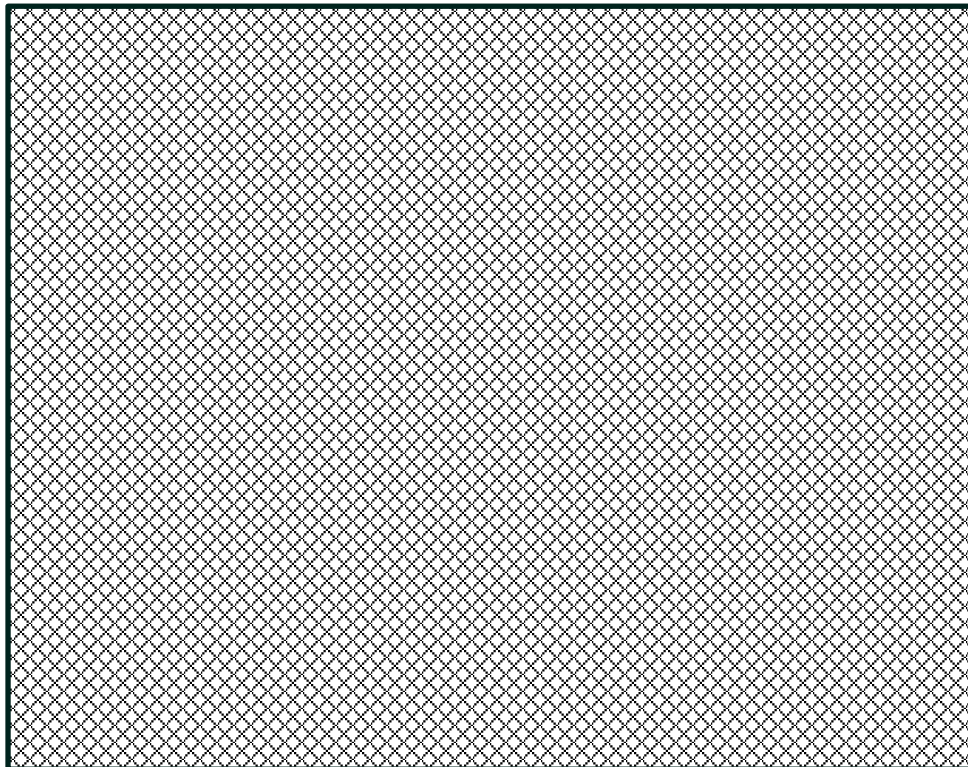
Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I den 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 inputparametre på én gang.

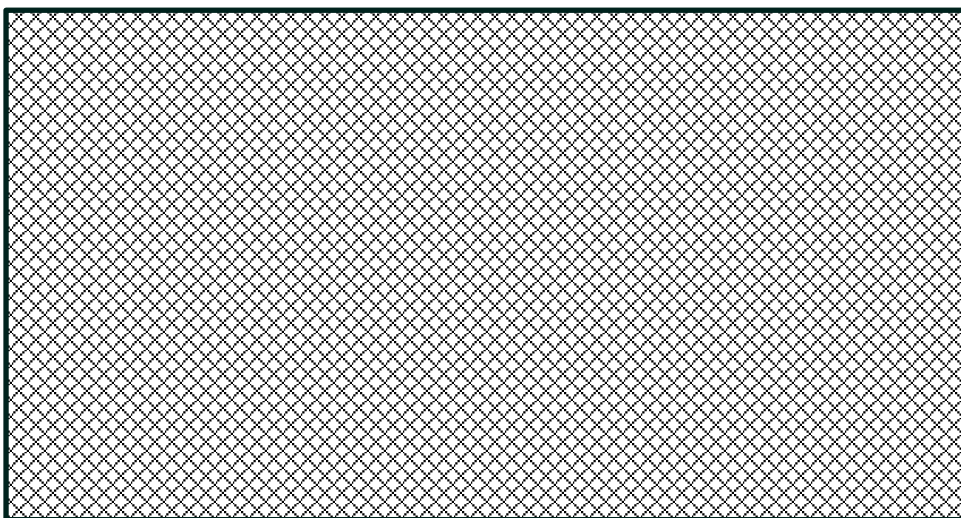
Resultaterne af PSA'en tilpasset Medicinrådets hovedanalyse kan ses i Figur 10. Figuren afspejler, at en stor del af punkterne i simuleringen falder i den nordøstlige kvadrant, hvor avapritinib er dyrere og mere effektiv end BAT. En mindre del af simuleringerne falder dog i den sydøstlige kvadrant, hvor avapritinib er billigere og bedre end BAT.

Figur 11 præsenterer sandsynligheden for, at avapritinib vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed pr. QALY, baseret på resultaterne fra den probabilistiske følsomhedsanalyse. I figuren ses det, at med en betalingsvillighed på 1. mio. DKK er der ca. 4 % sandsynlighed for, at avapritinib er omkostningseffektiv, sammenlignet med BAT.

I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at denne analyse udelukkende forholder sig til usikkerheden i parameterestimaterne. Analysen adresserer fx ikke, at visse sandsynligheder kan ændre sig over tid eller strukturelle usikkerheder i modellen.



Figur 10. ICER Scatterplot



Figur 11. Cost-Effectiveness Acceptability Curve (CEAC)

3.6.3 Scenarieanalyse – skift fra midostaurin til avapritinib

Da der er patienter i dansk klinisk praksis, som det kan være relevante at skifte til avapritinib, fordi de oplever svær kvalme og opkastning på midostaurin, har Medicinrådet gennemført en scenarieanalyse, der sammenligner lægemiddelomkostningerne ved de to behandlinger. Det antages, at behandlingsvarigheden ikke er forskellig, og at skiftet kan foregå i forbindelse med de almindelige kontrolbesøg, hvorfor der ikke inkluderes ekstra omkostninger hertil.

Den anbefalede dosis for begge lægemidler er 200 mg dagligt, og begge gives som oral behandling. Det forudsættes som udgangspunkt, at effekten er ens (mg til mg). En stor del af patienterne fik dog reduceret dosis under studierne. For avapritinib fik 3 ud af 4 reduceret dosis. De fleste blev reduceret til 100 mg, og den mediane dosis i PATHFINDER blev opgjort til 138 mg efter 3 måneder (17). For midostaurin fik ca. en tredjedel af patienterne reduceret deres dosis til 100 mg.

Medicinrådet forventer derudover, at nogle patienter vil være suboptimalt behandlet på lavere doser af midostaurin (50 mg), fordi patienterne ikke kan tåle den anbefalede dosis pga. kvalme og opkastning. Da avapritinib er forbundet med mindre kvalme og opkastning, er det derfor sandsynligt, at nogle patienter muligvis vil kunne tåle en større dosis avapritinib (100 mg). Der kan dog også tilkomme nye bivirkninger, der gør, at patienterne ikke kan tåle fuld dosis af avapritinib, jf. at mange patienter fik reduceret dosis af avapritinib i studierne.

Medicinrådet præsenterer derfor i Tabel 22 sammenligninger baseret på lægemidlernes pris for 30 dage og 1 års behandling, for skift fra 200 mg eller 100 mg midostaurin til den tilsvarende dosis avapritinib samt skift fra 50 mg midostaurin til 100 mg avapritinib for patienter, som er suboptimalt behandlet.

Resultaterne er opgjort både som pris for det eksakte antal mg og pris med hensyntagen til antal pakker, der reelt skal indkøbes (rundet op til nærmeste hele pakning). Priserne, som anvendes til sammenligningen, er tidligere præsenteret i Tabel 18.



[Redacted text]

Resultaterne af den inkrementelle omkostningsanalyse viser, at avapritinib på månedsbasis er ca. [Redacted] DKK og [Redacted] DKK billigere end hhv. 100 og 200 mg midostaurin. På årsbasis er avapritinib ca. [Redacted] DKK og [Redacted] DKK billigere end hhv. 100 og 200 mg midostaurin. Sammenlignes mellem skift fra 50 mg midostaurin til 100 mg avapritinib for patienter, som er suboptimalt behandlede på midostaurin, er avapritinib på månedsbasis ca. [Redacted] DKK dyrere end midostaurin og ca. [Redacted] DKK dyrere på årsbasis.

Tabel 22. Scenarieanalyse – inkrementelle omkostninger af skift fra midostaurin til avapritinib baseret på SAIP (DKK)

| Omkostningssammenligning | | | | |
|--|------------------------|---------------------------|----------------------|-------------------------|
| | 1 mdr. (mg forbrug) | 1 mdr. (pakke forbrug) | 1 år (mg forbrug) | 1 år (pakke forbrug) |
| 100 mg midostaurin til 100 mg avapritinib | XXXX | XXXX | ■ | ■ |
| 200 mg midostaurin til 200 mg avapritinib | XXXX | XXXX | ■ | ■ |
| 50 mg midostaurin til 100 mg avapritinib | ■ | ■ | ■ | ■ |

1 måned = 30 dage, 1 år = 365,25 dage.

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 14 patienter i år 1, der er kandidater til 1. linjebehandling. Herudover anvender ansøger et studie af Cohen et al. 2014 som udgangspunkt for at antage en årlig incidens på 3 nye patienter. Studiet er retrospektivt og samler data fra 548 voksne (15 år) patienter diagnosticeret med SM mellem 1997 og 2010.

For at tage højde for andelen af patienter, som har modtaget tidligere systemisk behandling, har ansøger konsulteret en hollandsk klinisk ekspert og egne markedsdata. På den baggrund antager ansøger, at 70 % af den prævalente population er kandidater til 2. linjebehandling. Ansøger antager derudover, at 2 af de 3 incidente patienter er kandidater til 2. linjebehandling.



Ansøger antager, på baggrund af egne markedsdata og klinisk erfaring fra andre EU-lande, at patienterne i gennemsnit er i 1. linjebehandling i 23 måneder. Det resulterer i, at én ny patient tilgår modellen hvert andet år. Endelig antager ansøger, på baggrund af indsigter fra en hollandsk ekspert og egne markedsdata, at avapritinib vil opnå 35 % markedsandel, hvis det bliver anbefalet af Medicinrådet.

Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinrådet estimerer, at der siden 2015 har været ca. 20 patienter i behandling med midostaurin i 1. linje, og at der på tidspunktet for vurderingen er [REDACTED] i behandling i 1. linje i Danmark (prævalent population), som forventes at kandidere til behandling med avapritinib. Medicinrådet ændrer i patientantallet, så patientantallet afspejler dette, og anvender ansøgers antagelser vedrørende incidente patienter.

Medicinrådet ændrer samtidig forventningerne til markedsoptag til 100 % i alle 5 år, idet Medicinrådet vurderer, at alle patienter vil blive tilbudt avapritinib, hvis det bliver anbefalet af Medicinrådet, se Tabel 23.

Tabel 23. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år

| | År 1 | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 |
|-----------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Anbefales | | | | | |
| Avapritinib | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| BAT | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Anbefales ikke | | | | | |
| Avapritinib | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| BAT | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af avapritinib vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 24. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 4 mio. DKK i år 5.

Tabel 24. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

| | År 1 | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 |
|----------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Anbefales | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Anbefales ikke | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Totale budgetkonsekvenser | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |



5. Diskussion

Samlet set vurderer Medicinrådet, at datagrundlaget for avapritinib er spinkelt med få patienter (47), som er fordelt på tre forskellige typer af mastocytose (ASM, SM-AHN og MCL), som har forskellig prognose. Patienter med SM-AHN udgør mere end halvdelen af populationen, hvormed ASM og MCL kun udgør meget få patienter. Opfølgningstiden (14,6 måneder opgjort april 2021) er kort, og kun få patienter er fulgt i 24 måneder. En senere opgørelse fra september 2022 i et abstrakt, som Medicinrådet selv har fundet, understøtter dog data for effekt op til 24 måneder. Studiet afsluttes i 2026, og der er derfor udsigt til data med længere opfølgning.

Det er meget uklart, hvad det er avapritinib egentlig bliver sammenlignet med, da komparator (BAT) er en pulje af forskellige lægemidler anvendt i 2. eller senere linjer. Heri indgår også midostaurin, som de fleste patienter i Danmark vil have modtaget i 1. linje.

Samtidig er den indirekte sammenligning mellem avapritinib og BAT forbundet med betydelige risici for bias og tvivlsomme antagelser, fx at tid i behandling med BAT antages at være lig med PFS.

I Medicinrådets hovedanalyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient til at være 1,47 QALY, mens de inkrementelle omkostninger pr. patient er ca. [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) [REDACTED] DKK.

En væsentlig usikkerhed i analysen dækker over et valg af forkert komparator set i relation til dansk klinisk praksis. Det har ikke været muligt at adskille BAT-armens lægemidler i deres individuelle effekter og omkostninger. De resterende markante usikkerheder relaterer sig til parametrene i modellen og datagrundlaget herfor, særligt OS-estimer for både avapritinib og BAT, der vurderes at være afgørende usikkerheder. Derudover anvender modellen TOT-data som proxy for PFS-forløbet i BAT-armen, og dels er der valgt ekstrapolerede OS- og PFS-forløb, som, til trods for at de er de mest pessimistiske for både avapritinib og BAT, vurderes i et ukendt omfang at overestimere OS- og PFS-forløbene for begge arme.



6. Referencer

1. MastOUH. Om mastocytose [Internet]. Tilgængelig hos: <https://ouh.dk/forskning-og-innovation/afdelingsspecifikke-forskningssider/i-hudafdeling-og-allergi-centret/mastouh/om-mastocytose>
2. Cohen SS, Skovbo S, Vestergaard H, Kristensen T, Møller M, Bindslev-Jensen C, m.fl. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *Br J Haematol*. 25. august 2014;166(4):521–8.
3. Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, Finke C, Patnaik M, Butterfield JH, m.fl. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood*. 4. juni 2009;113(23):5727–36.
4. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2019 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*. 2. marts 2019;94(3):363–77.
5. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2021 Update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*. 21. april 2021;96(4):508–25.
6. Kennedy VE, Perkins C, Reiter A, Jawhar M, Lübke J, Kluin-Nelemans HC, m.fl. Mast cell leukemia: clinical and molecular features and survival outcomes of patients in the ECNM Registry. *Blood Adv*. 9. maj 2023;7(9):1713–24.
7. DeAngelo DJ, George TI, Linder A, Langford C, Perkins C, Ma J, m.fl. Efficacy and safety of midostaurin in patients with advanced systemic mastocytosis: 10-year median follow-up of a phase II trial. *Leukemia*. 24. februar 2018;32(2):470–8.
8. Det Europæiske Lægemiddelagentur. Produktresumé (Rydapt) [Internet]. Tilgængelig hos: https://www.ema.europa.eu/da/documents/product-information/rydapt-epar-product-information_da.pdf
9. Det Europæiske Lægemiddelagentur. CHMP assessment report on group of an extension of marketing authorisation and an extension of indication variation [Internet]. 2022. Tilgængelig hos: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ayvakyt-h-c-005208-x-0004-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf
10. Broesby-Olsen S, Kristensen TK, Agertoft L, Møller MB, Hermann AP, Torfing T, m.fl. Mastocytose [Internet]. 2016. Tilgængelig hos: https://content.ugeskriftet.dk/sites/default/files/scientific_article_files/2016-07/V10150854_7.pdf
11. Barete S, Lortholary O, Damaj G, Hirsch I, Chandesris MO, Elie C, m.fl. Long-term efficacy and safety of cladribine (2-CdA) in adult patients with mastocytosis. *Blood*. 20. august 2015;126(8):1009–16.
12. Reiter A, Gotlib J, Álvarez-Twose I, Radia DH, Luebke J, Bobbili PJ, m.fl. P1014: OVERALL SURVIVAL IN PATIENTS WITH ADVANCED SYSTEMIC MASTOCYTOSIS



- RECEIVING AVAPRITINIB VERSUS MIDOSTAURIN OR CLADRIBINE. *Hemasphere*. 23. juni 2022;6:904–5.
13. Lübke J, Schwaab J, Naumann N, Horny HP, Weiß C, Metzgeroth G, m.fl. Superior Efficacy of Midostaurin Over Cladribine in Advanced Systemic Mastocytosis: A Registry-Based Analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 1. juni 2022;40(16):1783–94.
 14. Det Europæiske Lægemiddelagentur. Produktresumé (AYVAKYT) [Internet]. Tilgængelig hos: https://www.ema.europa.eu/da/documents/product-information/ayvakyt-epar-product-information_da.pdf
 15. Reiter A, Schwaab J, DeAngelo DJ, Gotlib J, Deininger MW, Pettit KM, m.fl. Efficacy and safety of avapritinib in previously treated patients with advanced systemic mastocytosis. *Blood Adv*. 8. november 2022;6(21):5750–62.
 16. DeAngelo DJ, Radia DH, George TI, Robinson WA, Quiery AT, Drummond MW, m.fl. Safety and efficacy of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: the phase 1 EXPLORER trial. *Nat Med*. 6. december 2021;27(12):2183–91.
 17. Gotlib J, Reiter A, Radia DH, Deininger MW, George TI, Panse J, m.fl. Efficacy and safety of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: interim analysis of the phase 2 PATHFINDER trial. *Nat Med*. 6. december 2021;27(12):2192–9.
 18. Gotlib J, Reiter A, Radia D, Deininger M, George T, Panse J, m.fl. P1023: AVAPRITINIB IN PATIENTS WITH ADVANCED SYSTEMIC MASTOCYTOSIS (ADVSM): EFFICACY AND SAFETY ANALYSES FROM THE PHASE 2 PATHFINDER STUDY WITH 2-YEAR FOLLOW-UP. *Hemasphere*. 8. august 2023;7(S3):e3184876.
 19. Reiter A, Gotlib J, Álvarez-Twose I, Radia DH, Lübke J, Bobbili PJ, m.fl. Efficacy of avapritinib versus best available therapy in the treatment of advanced systemic mastocytosis. *Leukemia*. 5. august 2022;36(8):2108–20.
 20. Det Europæiske Lægemiddelagentur. Produktresumé (LITAK) [Internet]. Tilgængelig hos: https://www.ema.europa.eu/da/documents/product-information/litak-epar-product-information_da.pdf
 21. Ustun C, Reiter A, Scott BL, Nakamura R, Damaj G, Kreil S, m.fl. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation for Advanced Systemic Mastocytosis. *Journal of Clinical Oncology*. 10. oktober 2014;32(29):3264–74.
 22. NICE. Midostaurin for treating advanced systemic mastocytosis. 2021.



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende kroniske myeloproliferative sygdomme (inkl. kronisk myeloid leukæmi)

| Forperson | Indstillet af |
|---|--|
| Jesper Stentoft <i>Professor, overlæge</i> | Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Hæmatologisk Selskab samt udpeget som medlem af Region Midtjylland |

| Medlemmer | Udpeget af |
|--|---|
| Gitte Thomsen <i>Overlæge</i> | Region Nordjylland |
| Andreja Dimitrijevic <i>Overlæge</i> | Region Syddanmark |
| Lene Udby <i>Overlæge</i> | Region Sjælland |
| Bo Kok Mortensen (næstforperson) <i>Afdelingslæge</i> | Region Hovedstaden |
| Gine Stobberup <i>Klinisk farmaceut</i> | Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse |
| Andreas Brønden <i>Overlæge</i> | Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi |
| Annette Johansen <i>Patient/patientrepræsentant</i> | Danske Patienter |

Ekstern ekspert, som har bidraget i en del af vurderingen af avapritinib

Hanne Vestergaard
Cheflæge hæmatologisk afdeling X, Odense Universitetshospital



8. Versionslog

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



9. Bilag

9.1 Bilag A Baselinekarakteristika

Baseline characteristics of patients in studies included for the comparative analysis of efficacy and safety

| Baseline characteristics ^a | Unweighted sample | | IPTW-Weighted sample ^b | | | |
|---------------------------------------|--------------------------|-------------------|--------------------------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------------------|
| | Avapritinib ^c | BAT ^c | Standardized Difference ^d | Avapritinib ^c | BAT ^c | Standardized Difference ^d |
| Number of unique patients | N = 176 | N = 141 | | Effective (N = 172) | Effective (N = 134) | |
| Number of lines of therapy | N = 176 | N = 222 | | Effective (N = 172) | Effective (N = 210) | |
| Demographic characteristics | | | | | | |
| Age (years) ^e | | | 6.5% | | | 9.2% |
| Mean (SD) | 66.3 (10.7) | 65.5 (11.8) | | 66.4 (10.5) | 65.3 (12.4) | |
| Median (min, max) | 68.0 (31.0, 88.0) | 67.8 (20.9, 87.5) | | 68.0 (31.0, 88.0) | 67.9 (20.9, 87.5) | |
| Sex, n (%) | | | 15.0%* | | | 5.3% |
| Female | 73 (41.5%) | 76 (34.2%) | | 40.0% | 37.4% | |
| Male | 103 (58.5%) | 146 (65.8%) | | 60.0% | 62.6% | |
| Region, n (%) | | | 98.7%* | | | 12.3%* |
| North America | 102 (58.0%) | 34 (15.3%) | | 34.4% | 28.6% | |
| Europe | 74 (42.0%) | 188 (84.7%) | | 65.6% | 71.4% | |
| Medical history | | | | | | |
| Performance status | | | | | | |
| ECOG ^f | | | | | | |



| Baseline characteristics ^a | Unweighted sample | | IPTW-Weighted sample | | | |
|--|-------------------|-----------------|----------------------|----------------|----------------|--------------------|
| n (%) | 176 (100.0%) | 222 (100.0%) | | 100.0% | 100.0% | |
| Mean (SD) | 1.2 (0.8) | 1.0 (0.7) | | 1.2 (0.8) | 1.1 (0.7) | |
| Median (min, max) | 1.0 (0.0, 3.0) | 1.0 (0.0, 3.0) | | 1.0 (0.0, 3.0) | 1.0 (0.0, 3.0) | |
| ECOG category, n (%) | | | | | | |
| 0 | 36 (20.5%) | 50 (22.5%) | 5.0 % | 16.3% | 19.2% | 7.4 % |
| 1 | 92 (52.3%) | 129 (58.1%) | 11.8% [*] | 59.0% | 56.2% | 5.8 % |
| ≥2 | 48 (27.3%) | 43 (19.4%) | 18.8% [*] | 24.6% | 24.7% | 0.1 % |
| Anemia, ^g n (%) | 104 (59.1%) | 125 (56.3%) | 5.6 % | 55.4% | 57.8% | 5.0 % |
| Thrombocytopenia, ^h n (%) | 67 (38.1%) | 120 (54.1%) | 32.5% [*] | 38.9% | 43.9% | 10.2% [*] |
| Disease characteristics | | | | | | |
| AdvSM subtype diagnosis,ⁱ n (%) | | | | | | |
| SM-AHN | 119 (67.6%) | 121 (54.5%) | 27.1% [*] | 58.4% | 58.2% | 0.5 % |
| ASM | 29 (16.5%) | 68 (30.6%) | 33.8% [*] | 26.5% | 25.2% | 3.0 % |
| MCL | 28 (15.9%) | 33 (14.9%) | 2.9 % | 15.1% | 16.6% | 4.3 % |
| Skin involvement | | | | | | |
| Any skin involvement, n (%) | 58 (33.0%) | 71 (32.0%) | 2.1 % | 30.3% | 32.5% | 4.8 % |
| Leukocyte count | | | | | | |
| ≥16 × 10 ⁹ /L, n (%) | 33 (18.8%) | 54 (24.3%) | 13.6% [*] | 18.5% | 19.8% | 3.3 % |
| Serum tryptase^j (ng/mL) | | | | | | |
| ≥125 ng/mL, n (%) | 132 (75.0%) | 144 (64.9%) | 22.2% [*] | 72.5% | 71.0% | 3.2 % |
| SRSF2/ASXL1/RUNX1 (S/A/R) mutation panel | | | | | | |
| Number that were tested for at least one mutation, n (%) | 176 (100.0%) | 169 (76.1%) | | 100.0% | 70.8% | |
| Number of mutated genes within S/A/R panel, n (%) | | | | | | |
| 0 | 92 (52.3%) | 66 (29.7%) | | 55.3% | 26.7% | |



| Baseline characteristics ^a | Unweighted sample | | | IPTW-Weighted sample | | |
|--|-------------------|----------------|----------|----------------------------|----------------------------|----------|
| 1 | 54 (30.7%) | 68 (30.6%) | 0.1 % | 28.7% | 30.1% | 3.1 % |
| ≥2 | 30 (17.0%) | 35 (15.8%) | 3.5 % | 16.0% | 13.9% | 5.8 % |
| Prior therapy | | | | | | |
| Prior systemic therapy | | | | | | |
| Patients with prior systemic therapy, n (%) | 110 (62.5%) | 104 (46.8%) | | 52.8% | 49.6% | |
| Number of prior lines of systemic therapy received, n (%) | | | | | | |
| Mean (SD) | 1.0 (1.1) | 0.1 (0.3) | | 0.8 (1.0) | 0.1 (0.3) | |
| Median (min, max) | 1.0 (0.0, 6.0) | 0.0 (0.0, 2.0) | | 1.0 (0.0, 6.0) | 0.0 (0.0, 2.0) | |
| 0 | 66 (37.5%) | 118 (53.2%) | 31.8%* | 47.2% | 50.4% | 6.4 % |
| 1 | 68 (38.6%) | 69 (31.1%) | 15.9%* | 33.1% | 32.4% | 1.5 % |
| 2 | 28 (15.9%) | 24 (10.8%) | 15.0%* | 14.6% | 12.6% | 5.6 % |
| ≥3 | 14 (8.0%) | 11 (5.0%) | 12.2%* | 5.1% | 4.6% | 2.7 % |
| Prior treatments received, n (%) | | | | | | |
| TKI therapy | 92 (52.3%) | 50 (22.5%) | 64.6%* | 37.1% | 29.9% | 15.2%* |
| Cytoreductive therapy | 33 (18.8%) | 61 (27.5%) | 20.8%* | 20.1% | 22.1% | 4.8 % |
| Biologic or other systemic therapy ^k | 23 (13.1%) | 30 (13.5%) | 1.3 % | 14.9% | 15.2% | 0.7 % |
| Agent-level information available^l | N = 176 | N = 196 | | Effective (N = 172) | Effective (N = 193) | |
| TKI | | | | | | |
| Midostaurin | 81 (46.0%) | 32 (16.3%) | | 33.7% | 21.9% | |
| Dasatinib | 6 (3.4%) | 7 (3.6%) | | 1.9% | 3.6% | |
| Ibrutinib | 2 (1.1%) | 0 (0.0%) | | 0.5% | 0.0% | |
| Imatinib | 10 (5.7%) | 10 (5.1%) | | 3.2% | 7.2% | |
| Nilotinib | 2 (1.1%) | 0 (0.0%) | | 0.8% | 0.0% | |
| Ripretinib | 5 (2.8%) | 1 (0.5%) | | 1.6% | 0.4% | |
| Ruxolitinib | 2 (1.1%) | 0 (0.0%) | | 0.6% | 0.0% | |
| Cytoreductive therapy | | | | | | |



| Baseline characteristics ^a | Unweighted sample | | IPTW-Weighted sample ^b | |
|---------------------------------------|-------------------|---------------|-----------------------------------|-------|
| Cladribine | 22 (12.5%) | 34 (17.3%) | 15.6% | 13.6% |
| Azacitidine | 5 (2.8%) | 2 (1.0%) | 1.9% | 0.9% |
| Decitabine | 2 (1.1%) | 2 (1.0%) | 0.7% | 1.7% |
| Chlorambucil | 1 (0.6%) | 0 (0.0%) | 0.3% | 0.0% |
| Hydroxyurea | 9 (5.1%) | 17 (8.7%) | 3.7% | 7.0% |
| Biologic | | | | |
| Brentuximab vedotin | 3 (1.7%) | 2 (1.0%) | 1.2% | 3.1% |
| Obinituzumab | 1 (0.6%) | 0 (0.0%) | 0.3% | 0.0% |
| Rituximab | 1 (0.6%) | 0 (0.0%) | 0.3% | 0.0% |
| Interferon alfa | 14 (8.0%) | 20 (10.2%) | 11.1% | 9.1% |
| Pegylated interferon | 3 (1.7%) | 8 (4.1%) | 2.7% | 4.3% |

Abbreviations: AdvSM: advanced systemic mastocytosis; ASM: aggressive systemic mastocytosis; BAT: best available therapy; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IPTW: inverse probability of treatment weighting; max: maximum; MCL: mast cell leukaemia; min: minimum; S/A/R: SRSF2/ASXL1/RUNX1; SD: standard deviation; SM-AHN: systemic mastocytosis with an associated hematologic neoplasm; TKI: tyrosine kinase inhibitor. Notes: *Standardized difference greater than 10%.

a The baseline period was defined as 8 weeks leading up to the index date for the avapritinib cohort and the 12 weeks leading up to the index date for the BAT cohort.

b Stabilized IPTW weights accounted for age, sex, region, ECOG score, anemia (hemoglobin less than 10 g/dL), thrombocytopenia (platelet count less than 100 x 10⁹/L), AdvSM subtype, skin involvement, leukocyte count of 16 x 10⁹ per L or higher, serum tryptase level of 125 ng/mL or higher, number of mutated genes within the SRSF2/ASXL1/RUNX1 gene panel, number of prior lines of therapy, and types of prior therapy. To reduce variability, stabilized weights were capped at the 1st and 99th percentiles.

c The trial and real-world samples were restricted to patients with available ECOG score during any time before to 3 months after the index date.

d For continuous variables, the standardized difference was calculated by dividing the absolute difference in means of avapritinib cohort vs. BAT cohort by the pooled standard deviation of both cohorts. The pooled standard deviation was the square root of the average of the squared standard deviations. For categorical variables with 2 levels, the standardized difference was calculated using the following equation where P1 was the respective proportion of avapritinib cohort, and P2 was the respective proportion of BAT cohort: $|P1-P2|/\sqrt{p(1-p)}$, where $p = (P1+P2)/2$. For each variable, a standardized difference greater than 10% was indicative of meaningful imbalance between the two cohorts, per Austin and Stuart (2015),³³ and were denoted with "*".

e Only the year of birth was collected for the BAT cohort. Patients' age was calculated using the mid-point of the birth year as approximate dates of birth.

f For the BAT cohort, ECOG and Karnofsky scores assessed during 12 months before to 3 months after the index date were considered. For the lines of therapy for which patients had no ECOG score on record during this period (N = 9 lines of therapy), the Karnofsky score closest to the index date in the same period was converted to an ECOG score. The conversion was performed according to Oken et al.³⁶

g For both the avapritinib cohort and the BAT cohort, anemia included reported anemia and hemoglobin less than 10 g/dL.

h For both the avapritinib cohort and the BAT cohort, thrombocytopenia included reported thrombocytopenia and platelet count less than 100 x 10⁹/L.

i The AdvSM subtype was assessed at the last diagnosis evaluation prior to or on the index date.

j Observations with missing serum tryptase level were imputed as not having serum tryptase level greater than or equal to 125 ng/mL.

k Other systemic therapy included steroids and thalidomide or derivatives.

l Agent-level information for prior treatments was reported among patients from all study sites except Medical University of Vienna (Austria) (N=26 lines of therapy), where only treatment class information was collected per local regulations.

Source: Reiter et al., 2022(ref)



9.2 Bilag B Data fra EXPLORER

9.2.1 Overlevelse (OS)

11 patienter fra 200 mg RAC-RE-populationen. Median OS ikke nået (data cut i april 2021). OS-rate 82 % efter 12 måneder og 72 % efter 24 måneder. 100 % for ASM og MCL. 67 og 50 % for SM-AHN (n=6), men baseret på meget få patienter.

9.2.2 Progressionsfri overlevelse (PFS)

11 patienter fra RAC-RE-populationen. Samme tal som OS. Median PFS ikke nået (data cut i april 2021). PFS-rate 82 % efter 12 måneder og 72 % efter 24 måneder. 100 % for ASM og MCL. 67 og 50 % for SM-AHN (n=6), men baseret på meget få patienter.

9.2.3 Respons (ORR)

11 patienter fra RAC-RE-populationen opgjort på tre forskellige måder. I analysen anvendes ORR defineret som konfirmeret respons i form af komplet respons (CR), komplet respons med delvis restitution af perifer blodtælling (CRh), partielt respons (PR) eller klinisk forbedring (CI). Ca. 73 % opnåede respons efter denne definition.



9.3 Bilag C mIWG-MRT-ECNM Response Criteria in Advanced Systemic Mastocytosis

| Response | Criteria for Response |
|----------|---|
| CR | <p>Requires all four of the following criteria, and response duration must be ≥ 12 weeks:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No presence of compact neoplastic MC aggregates in the BM or other biopsied extracutaneous organ • Serum tryptase level < 20 ng/mL • Peripheral blood count remission defined as: <ul style="list-style-type: none"> ○ ANC $\geq 1 \times 10^9/L$ with normal differential (absence of neoplastic MCs and blasts $< 1\%$) <i>and</i> ○ Platelet count $\geq 100 \times 10^9/L$ <i>and</i> ○ Hgb level ≥ 11 g/dL • Complete resolution of palpable hepatosplenomegaly and all biopsy-proven or suspected SM-related organ damage (C-findings) |
| CRh | <p>Requires all criteria for CR be met and response duration must be ≥ 12 weeks; however, patient may have residual cytopenias. The following minimum recovery of peripheral blood counts is required:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ANC $> 0.5 \times 10^9/L$ with normal differential (absence of neoplastic MCs and blasts $< 1\%$) <i>and</i> • Platelet count $> 50 \times 10^9/L$ <i>and</i> • Hgb level > 8.0 g/dL |
| PR | <p>Requires all three of the following criteria, and response duration must be ≥ 12 weeks, in the absence of CR/CRh and PD:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduction by $\geq 50\%$ in neoplastic MCs in the BM <i>and/or</i> other extracutaneous |



| | | |
|---|---|---|
| | organ at biopsy demonstrating eligible SM-related organ damage <ul style="list-style-type: none"> • Reduction of serum tryptase level by $\geq 50\%$ • Resolution of one or more biopsy-proven or suspected SM-related organ damage (C-findings) | |
| Clinical improvement | <ul style="list-style-type: none"> • Response duration must be ≥ 12 weeks • Requires one or more of the non-hematologic and/or hematologic response criteria to be fulfilled in the absence of CR, CRh, PR, or PD | |
| SD | Not meeting criteria for CR/CRh, PR, CI, or PD | |
| PD | Requires ≥ 1 element from the criteria below; duration must be ≥ 4 weeks: | |
| | Baseline | Post Baseline |
| | Any Grade 2 non-hematologic organ damage | <ul style="list-style-type: none"> • Worsening by 1 grade <i>and</i> • Minimum 100% increase (doubling) of laboratory abnormality |
| | Grade ≥ 2 albumin | <ul style="list-style-type: none"> • Worsening by 1 grade <i>and</i> • Decrease by ≥ 0.5 g/dL |
| | Grade ≥ 3 non-hematologic organ damage | Minimum 100% increase (doubling) of laboratory abnormality |
| Grade ≥ 2 transfusion-independent anemia or thrombocytopenia | New transfusion dependence for an 8-week period of ≥ 4 units of PRBCs or platelets | |

ANC, absolute neutrophil count; BM, bone marrow; CR, complete remission; CRh, complete remission with partial recovery of peripheral blood counts; Hgb, hemoglobin; mIWG-MRT-ECNM, modified International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment; MC, mast cells; PBRCs, packed red blood cells; PD, progressive disease; PR, partial remission; SD, stable disease; SM, systemic mastocytosis.

Kilde: Gotlieb et al 2021 supplementary information) for listen over de eksakte kriterier (17).



9.4 Bilag D Helbredsrelateret livskvalitetsdata

Data for helbredsrelateret livskvalitet målt med EORTC QLQ-30 (fra ansøgningen).

| Global Health Status | | | | | | | |
|----------------------|----------|----|-------|--------|--------|-------|-------|
| Visit | Subgroup | n | Mean | StdDev | Median | Min | Max |
| Baseline | ASM | 6 | 51.39 | 17.01 | 50 | 33.33 | 75 |
| Baseline | MCL | 9 | 34.26 | 14.1 | 33.33 | 16.67 | 58.33 |
| Baseline | SM-AHN | 26 | 33.97 | 28.37 | 33.33 | 0 | 100 |
| Baseline | Total | 41 | 36.59 | 24.85 | 33.33 | 0 | 100 |
| Cycle 1 Day 8 | SM-AHN | 2 | 25 | 11.79 | 25 | 16.67 | 33.33 |
| Cycle 1 Day 8 | Total | 2 | 25 | 11.79 | 25 | 16.67 | 33.33 |
| Cycle 1 Day 15 | ASM | 6 | 47.22 | 13.61 | 45.83 | 33.33 | 66.67 |
| Cycle 1 Day 15 | MCL | 8 | 47.92 | 22.16 | 45.83 | 25 | 75 |
| Cycle 1 Day 15 | SM-AHN | 23 | 55.07 | 23.4 | 58.33 | 16.67 | 100 |
| Cycle 1 Day 15 | Total | 37 | 52.25 | 21.66 | 50 | 16.67 | 100 |
| Cycle 1 Day 22 | ASM | 1 | 50 | | 50 | 50 | 50 |
| Cycle 1 Day 22 | MCL | 1 | 25 | | 25 | 25 | 25 |
| Cycle 1 Day 22 | SM-AHN | 1 | 16.67 | | 16.67 | 16.67 | 16.67 |
| Cycle 1 Day 22 | Total | 3 | 30.56 | 17.35 | 25 | 16.67 | 50 |
| Cycle 2 Day 1 | ASM | 5 | 46.67 | 13.94 | 50 | 33.33 | 66.67 |
| Cycle 2 Day 1 | MCL | 9 | 46.3 | 25.72 | 50 | 0 | 75 |
| Cycle 2 Day 1 | SM-AHN | 25 | 55 | 22.18 | 58.33 | 16.67 | 91.67 |
| Cycle 2 Day 1 | Total | 39 | 51.92 | 22.09 | 50 | 0 | 91.67 |
| Cycle 2 Day 15 | SM-AHN | 1 | 16.67 | | 16.67 | 16.67 | 16.67 |
| Cycle 2 Day 15 | Total | 1 | 16.67 | | 16.67 | 16.67 | 16.67 |
| Cycle 3 Day 1 | ASM | 5 | 51.67 | 12.36 | 50 | 33.33 | 66.67 |
| Cycle 3 Day 1 | MCL | 6 | 40.28 | 12.27 | 37.5 | 25 | 58.33 |
| Cycle 3 Day 1 | SM-AHN | 22 | 62.12 | 15.59 | 66.67 | 33.33 | 83.33 |
| Cycle 3 Day 1 | Total | 33 | 56.57 | 16.64 | 58.33 | 25 | 83.33 |
| Cycle 4 Day 1 | MCL | 1 | 33.33 | | 33.33 | 33.33 | 33.33 |
| Cycle 4 Day 1 | SM-AHN | 1 | 58.33 | | 58.33 | 58.33 | 58.33 |
| Cycle 4 Day 1 | Total | 2 | 45.83 | 17.68 | 45.83 | 33.33 | 58.33 |
| Cycle 5 Day 1 | ASM | 7 | 48.81 | 15.54 | 50 | 25 | 66.67 |
| Cycle 5 Day 1 | MCL | 7 | 46.43 | 19.75 | 50 | 8.33 | 66.67 |
| Cycle 5 Day 1 | SM-AHN | 16 | 52.08 | 21.62 | 54.17 | 0 | 83.33 |
| Cycle 5 Day 1 | Total | 30 | 50 | 19.45 | 50 | 0 | 83.33 |
| Cycle 6 Day 1 | MCL | 1 | 50 | | 50 | 50 | 50 |
| Cycle 6 Day 1 | SM-AHN | 1 | 83.33 | | 83.33 | 83.33 | 83.33 |
| Cycle 6 Day 1 | Total | 2 | 66.67 | 23.57 | 66.67 | 50 | 83.33 |
| Cycle 7 Day 1 | ASM | 5 | 51.67 | 20.75 | 58.33 | 16.67 | 66.67 |
| Cycle 7 Day 1 | MCL | 4 | 58.33 | 11.79 | 62.5 | 41.67 | 66.67 |
| Cycle 7 Day 1 | SM-AHN | 17 | 62.75 | 17.71 | 66.67 | 25 | 83.33 |
| Cycle 7 Day 1 | Total | 26 | 59.94 | 17.48 | 66.67 | 16.67 | 83.33 |
| Cycle 8 Day 1 | ASM | 2 | 33.33 | 35.36 | 33.33 | 8.33 | 58.33 |
| Cycle 8 Day 1 | SM-AHN | 2 | 62.5 | 29.46 | 62.5 | 41.67 | 83.33 |
| Cycle 8 Day 1 | Total | 4 | 47.92 | 31.46 | 50 | 8.33 | 83.33 |
| Cycle 9 Day 1 | ASM | 3 | 63.89 | 19.25 | 75 | 41.67 | 75 |
| Cycle 9 Day 1 | MCL | 6 | 52.78 | 18 | 54.17 | 25 | 75 |
| Cycle 9 Day 1 | SM-AHN | 13 | 51.28 | 23.53 | 58.33 | 0 | 83.33 |
| Cycle 9 Day 1 | Total | 22 | 53.41 | 21.15 | 58.33 | 0 | 83.33 |
| Cycle 10 Day 1 | ASM | 1 | 50 | | 50 | 50 | 50 |
| Cycle 10 Day 1 | SM-AHN | 1 | 83.33 | | 83.33 | 83.33 | 83.33 |
| Cycle 10 Day 1 | Total | 2 | 66.67 | 23.57 | 66.67 | 50 | 83.33 |
| Cycle 11 Day 1 | ASM | 2 | 25 | 11.79 | 25 | 16.67 | 33.33 |
| Cycle 11 Day 1 | MCL | 5 | 50 | 15.59 | 50 | 25 | 66.67 |
| Cycle 11 Day 1 | SM-AHN | 8 | 64.58 | 13.91 | 66.67 | 41.67 | 83.33 |
| Cycle 11 Day 1 | Total | 15 | 54.44 | 19.12 | 58.33 | 16.67 | 83.33 |
| Cycle 12 Day 1 | ASM | 1 | 33.33 | | 33.33 | 33.33 | 33.33 |
| Cycle 12 Day 1 | Total | 1 | 33.33 | | 33.33 | 33.33 | 33.33 |
| Cycle 14 Day 1 | ASM | 1 | 50 | | 50 | 50 | 50 |
| Cycle 14 Day 1 | MCL | 2 | 79.17 | 5.89 | 79.17 | 75 | 83.33 |
| Cycle 14 Day 1 | SM-AHN | 10 | 74.17 | 12.08 | 79.17 | 50 | 83.33 |
| Cycle 14 Day 1 | Total | 13 | 73.08 | 12.8 | 75 | 50 | 83.33 |
| Cycle 15 Day 1 | ASM | 1 | 16.67 | | 16.67 | 16.67 | 16.67 |
| Cycle 15 Day 1 | SM-AHN | 1 | 83.33 | | 83.33 | 83.33 | 83.33 |
| Cycle 15 Day 1 | Total | 2 | 50 | 47.14 | 50 | 16.67 | 83.33 |
| Cycle 17 Day 1 | ASM | 1 | 50 | | 50 | 50 | 50 |
| Cycle 17 Day 1 | MCL | 1 | 66.67 | | 66.67 | 66.67 | 66.67 |
| Cycle 17 Day 1 | SM-AHN | 8 | 66.67 | 7.72 | 66.67 | 50 | 75 |
| Cycle 17 Day 1 | Total | 10 | 65 | 8.61 | 66.67 | 50 | 75 |
| Cycle 18 Day 1 | ASM | 1 | 33.33 | | 33.33 | 33.33 | 33.33 |
| Cycle 18 Day 1 | Total | 1 | 33.33 | | 33.33 | 33.33 | 33.33 |



| Physical functioning | | | | | | | |
|----------------------|----------|----|-------|--------|--------|-------|-------|
| Visit | Subgroup | n | Mean | StdDev | Median | Min | Max |
| Baseline | ASM | 6 | 67.78 | 27.46 | 70 | 20 | 100 |
| Baseline | MCL | 9 | 53.33 | 30.73 | 60 | 0 | 100 |
| Baseline | SM-AHN | 26 | 48.97 | 29.75 | 46.67 | 0 | 100 |
| Baseline | Total | 41 | 52.68 | 29.66 | 46.67 | 0 | 100 |
| Cycle 1 Day 8 | SM-AHN | 2 | 43.33 | 4.71 | 43.33 | 40 | 46.67 |
| Cycle 1 Day 8 | Total | 2 | 43.33 | 4.71 | 43.33 | 40 | 46.67 |
| Cycle 1 Day 15 | ASM | 6 | 71.11 | 26.22 | 76.67 | 26.67 | 100 |
| Cycle 1 Day 15 | MCL | 8 | 69.17 | 29.59 | 76.67 | 13.33 | 100 |
| Cycle 1 Day 15 | SM-AHN | 23 | 61.16 | 24.67 | 53.33 | 0 | 100 |
| Cycle 1 Day 15 | Total | 37 | 64.5 | 25.63 | 73.33 | 0 | 100 |
| Cycle 1 Day 22 | ASM | 1 | 60 | | 60 | 60 | 60 |
| Cycle 1 Day 22 | MCL | 1 | 46.67 | | 46.67 | 46.67 | 46.67 |
| Cycle 1 Day 22 | SM-AHN | 1 | 33.33 | | 33.33 | 33.33 | 33.33 |
| Cycle 1 Day 22 | Total | 3 | 46.67 | 13.33 | 46.67 | 33.33 | 60 |
| Cycle 2 Day 1 | ASM | 5 | 78.67 | 18.5 | 86.67 | 53.33 | 100 |
| Cycle 2 Day 1 | MCL | 9 | 64.44 | 26.67 | 73.33 | 6.67 | 93.33 |
| Cycle 2 Day 1 | SM-AHN | 25 | 58.67 | 29.75 | 66.67 | 0 | 100 |
| Cycle 2 Day 1 | Total | 39 | 62.56 | 28.1 | 66.67 | 0 | 100 |
| Cycle 2 Day 15 | SM-AHN | 1 | 0 | | 0 | 0 | 0 |
| Cycle 2 Day 15 | Total | 1 | 0 | | 0 | 0 | 0 |
| Cycle 3 Day 1 | ASM | 5 | 66.67 | 33.33 | 73.33 | 13.33 | 100 |
| Cycle 3 Day 1 | MCL | 6 | 65.56 | 18.58 | 63.33 | 46.67 | 100 |
| Cycle 3 Day 1 | SM-AHN | 22 | 69.09 | 21.53 | 70 | 26.67 | 100 |
| Cycle 3 Day 1 | Total | 33 | 68.08 | 22.35 | 66.67 | 13.33 | 100 |
| Cycle 4 Day 1 | MCL | 1 | 53.33 | | 53.33 | 53.33 | 53.33 |
| Cycle 4 Day 1 | SM-AHN | 1 | 60 | | 60 | 60 | 60 |
| Cycle 4 Day 1 | Total | 2 | 56.67 | 4.71 | 56.67 | 53.33 | 60 |
| Cycle 5 Day 1 | ASM | 7 | 65.71 | 27.6 | 53.33 | 26.67 | 100 |
| Cycle 5 Day 1 | MCL | 7 | 64.76 | 19.89 | 66.67 | 40 | 93.33 |
| Cycle 5 Day 1 | SM-AHN | 16 | 74.17 | 20.64 | 80 | 26.67 | 100 |
| Cycle 5 Day 1 | Total | 30 | 70 | 21.92 | 76.67 | 26.67 | 100 |
| Cycle 6 Day 1 | MCL | 1 | 93.33 | | 93.33 | 93.33 | 93.33 |
| Cycle 6 Day 1 | SM-AHN | 1 | 73.33 | | 73.33 | 73.33 | 73.33 |
| Cycle 6 Day 1 | Total | 2 | 83.33 | 14.14 | 83.33 | 73.33 | 93.33 |
| Cycle 7 Day 1 | ASM | 5 | 73.33 | 28.67 | 86.67 | 33.33 | 100 |
| Cycle 7 Day 1 | MCL | 4 | 61.67 | 6.38 | 63.33 | 53.33 | 66.67 |
| Cycle 7 Day 1 | SM-AHN | 17 | 72.94 | 18.63 | 73.33 | 26.67 | 100 |
| Cycle 7 Day 1 | Total | 26 | 71.28 | 19.39 | 73.33 | 26.67 | 100 |
| Cycle 8 Day 1 | ASM | 2 | 43.33 | 4.71 | 43.33 | 40 | 46.67 |
| Cycle 8 Day 1 | SM-AHN | 2 | 60 | 0 | 60 | 60 | 60 |
| Cycle 8 Day 1 | Total | 4 | 51.67 | 10 | 53.33 | 40 | 60 |
| Cycle 9 Day 1 | ASM | 3 | 80 | 20 | 80 | 60 | 100 |
| Cycle 9 Day 1 | MCL | 6 | 57.78 | 14.4 | 56.67 | 40 | 80 |
| Cycle 9 Day 1 | SM-AHN | 13 | 72.82 | 20.99 | 80 | 26.67 | 100 |
| Cycle 9 Day 1 | Total | 22 | 69.7 | 20.02 | 73.33 | 26.67 | 100 |
| Cycle 10 Day 1 | ASM | 1 | 60 | | 60 | 60 | 60 |
| Cycle 10 Day 1 | SM-AHN | 1 | 86.67 | | 86.67 | 86.67 | 86.67 |
| Cycle 10 Day 1 | Total | 2 | 73.33 | 18.86 | 73.33 | 60 | 86.67 |
| Cycle 11 Day 1 | ASM | 2 | 33.33 | 18.86 | 33.33 | 20 | 46.67 |
| Cycle 11 Day 1 | MCL | 5 | 64 | 21.4 | 53.33 | 40 | 86.67 |
| Cycle 11 Day 1 | SM-AHN | 8 | 79.17 | 13.54 | 76.67 | 60 | 100 |
| Cycle 11 Day 1 | Total | 15 | 68 | 22.28 | 73.33 | 20 | 100 |
| Cycle 12 Day 1 | ASM | 1 | 80 | | 80 | 80 | 80 |
| Cycle 12 Day 1 | Total | 1 | 80 | | 80 | 80 | 80 |
| Cycle 14 Day 1 | ASM | 1 | 60 | | 60 | 60 | 60 |
| Cycle 14 Day 1 | MCL | 2 | 83.33 | 4.71 | 83.33 | 80 | 86.67 |
| Cycle 14 Day 1 | SM-AHN | 10 | 79.33 | 18.97 | 83.33 | 33.33 | 100 |
| Cycle 14 Day 1 | Total | 13 | 78.46 | 17.46 | 80 | 33.33 | 100 |
| Cycle 15 Day 1 | ASM | 1 | 86.67 | | 86.67 | 86.67 | 86.67 |
| Cycle 15 Day 1 | SM-AHN | 1 | 60 | | 60 | 60 | 60 |
| Cycle 15 Day 1 | Total | 2 | 73.33 | 18.86 | 73.33 | 60 | 86.67 |
| Cycle 17 Day 1 | ASM | 1 | 60 | | 60 | 60 | 60 |
| Cycle 17 Day 1 | MCL | 1 | 80 | | 80 | 80 | 80 |
| Cycle 17 Day 1 | SM-AHN | 8 | 81.67 | 18.43 | 86.67 | 40 | 100 |
| Cycle 17 Day 1 | Total | 10 | 79.33 | 17.62 | 86.67 | 40 | 100 |
| Cycle 18 Day 1 | ASM | 1 | 66.67 | | 66.67 | 66.67 | 66.67 |
| Cycle 18 Day 1 | Total | 1 | 66.67 | | 66.67 | 66.67 | 66.67 |



| Role functioning | | | | | | | |
|------------------|----------|----|-------|--------|--------|-------|-------|
| Visit | Subgroup | n | Mean | StdDev | Median | Min | Max |
| Baseline | ASM | 6 | 50 | 33.33 | 50 | 0 | 83.33 |
| Baseline | MCL | 9 | 24.07 | 26.5 | 16.67 | 0 | 66.67 |
| Baseline | SM-AHN | 26 | 40.38 | 35.95 | 41.67 | 0 | 100 |
| Baseline | Total | 41 | 38.21 | 34 | 33.33 | 0 | 100 |
| Cycle 1 Day 8 | SM-AHN | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Cycle 1 Day 8 | Total | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Cycle 1 Day 15 | ASM | 6 | 58.33 | 36.13 | 66.67 | 0 | 100 |
| Cycle 1 Day 15 | MCL | 8 | 43.75 | 26.63 | 50 | 0 | 66.67 |
| Cycle 1 Day 15 | SM-AHN | 23 | 49.28 | 33.14 | 50 | 0 | 100 |
| Cycle 1 Day 15 | Total | 37 | 49.55 | 31.79 | 50 | 0 | 100 |
| Cycle 1 Day 22 | ASM | 1 | 50 | | 50 | 50 | 50 |
| Cycle 1 Day 22 | MCL | 1 | 16.67 | | 16.67 | 16.67 | 16.67 |
| Cycle 1 Day 22 | SM-AHN | 1 | 50 | | 50 | 50 | 50 |
| Cycle 1 Day 22 | Total | 3 | 38.89 | 19.25 | 50 | 16.67 | 50 |
| Cycle 2 Day 1 | ASM | 5 | 70 | 24.72 | 66.67 | 33.33 | 100 |
| Cycle 2 Day 1 | MCL | 9 | 40.74 | 26.5 | 50 | 0 | 66.67 |
| Cycle 2 Day 1 | SM-AHN | 25 | 53.33 | 31.18 | 50 | 0 | 100 |
| Cycle 2 Day 1 | Total | 39 | 52.56 | 29.99 | 50 | 0 | 100 |
| Cycle 2 Day 15 | SM-AHN | 1 | 0 | | 0 | 0 | 0 |
| Cycle 2 Day 15 | Total | 1 | 0 | | 0 | 0 | 0 |
| Cycle 3 Day 1 | ASM | 5 | 56.67 | 36.51 | 66.67 | 0 | 100 |
| Cycle 3 Day 1 | MCL | 6 | 38.89 | 38.97 | 33.33 | 0 | 100 |
| Cycle 3 Day 1 | SM-AHN | 22 | 62.88 | 26.69 | 66.67 | 16.67 | 100 |
| Cycle 3 Day 1 | Total | 33 | 57.58 | 30.93 | 66.67 | 0 | 100 |
| Cycle 4 Day 1 | MCL | 1 | 33.33 | | 33.33 | 33.33 | 33.33 |
| Cycle 4 Day 1 | SM-AHN | 1 | 66.67 | | 66.67 | 66.67 | 66.67 |
| Cycle 4 Day 1 | Total | 2 | 50 | 23.57 | 50 | 33.33 | 66.67 |
| Cycle 5 Day 1 | ASM | 7 | 50 | 44.1 | 33.33 | 0 | 100 |
| Cycle 5 Day 1 | MCL | 7 | 30.95 | 24.4 | 33.33 | 0 | 66.67 |
| Cycle 5 Day 1 | SM-AHN | 16 | 59.38 | 25.8 | 66.67 | 0 | 100 |
| Cycle 5 Day 1 | Total | 30 | 50.56 | 31.71 | 50 | 0 | 100 |
| Cycle 6 Day 1 | MCL | 1 | 83.33 | | 83.33 | 83.33 | 83.33 |
| Cycle 6 Day 1 | SM-AHN | 1 | 100 | | 100 | 100 | 100 |
| Cycle 6 Day 1 | Total | 2 | 91.67 | 11.79 | 91.67 | 83.33 | 100 |
| Cycle 7 Day 1 | ASM | 5 | 66.67 | 40.82 | 66.67 | 0 | 100 |
| Cycle 7 Day 1 | MCL | 4 | 41.67 | 16.67 | 33.33 | 33.33 | 66.67 |
| Cycle 7 Day 1 | SM-AHN | 17 | 60.78 | 22 | 66.67 | 33.33 | 100 |
| Cycle 7 Day 1 | Total | 26 | 58.97 | 25.92 | 66.67 | 0 | 100 |
| Cycle 8 Day 1 | ASM | 2 | 33.33 | 47.14 | 33.33 | 0 | 66.67 |
| Cycle 8 Day 1 | SM-AHN | 2 | 58.33 | 11.79 | 58.33 | 50 | 66.67 |
| Cycle 8 Day 1 | Total | 4 | 45.83 | 31.55 | 58.33 | 0 | 66.67 |
| Cycle 9 Day 1 | ASM | 3 | 83.33 | 28.87 | 100 | 50 | 100 |
| Cycle 9 Day 1 | MCL | 6 | 33.33 | 27.89 | 25 | 0 | 66.67 |
| Cycle 9 Day 1 | SM-AHN | 13 | 55.13 | 27.54 | 66.67 | 16.67 | 100 |
| Cycle 9 Day 1 | Total | 22 | 53.03 | 30.7 | 58.33 | 0 | 100 |
| Cycle 10 Day 1 | ASM | 1 | 50 | | 50 | 50 | 50 |
| Cycle 10 Day 1 | SM-AHN | 1 | 66.67 | | 66.67 | 66.67 | 66.67 |
| Cycle 10 Day 1 | Total | 2 | 58.33 | 11.79 | 58.33 | 50 | 66.67 |
| Cycle 11 Day 1 | ASM | 2 | 33.33 | 47.14 | 33.33 | 0 | 66.67 |
| Cycle 11 Day 1 | MCL | 5 | 40 | 43.46 | 33.33 | 0 | 100 |
| Cycle 11 Day 1 | SM-AHN | 8 | 77.08 | 15.27 | 66.67 | 66.67 | 100 |
| Cycle 11 Day 1 | Total | 15 | 58.89 | 35 | 66.67 | 0 | 100 |
| Cycle 12 Day 1 | ASM | 1 | 83.33 | | 83.33 | 83.33 | 83.33 |
| Cycle 12 Day 1 | Total | 1 | 83.33 | | 83.33 | 83.33 | 83.33 |
| Cycle 14 Day 1 | ASM | 1 | 33.33 | | 33.33 | 33.33 | 33.33 |
| Cycle 14 Day 1 | MCL | 2 | 66.67 | 0 | 66.67 | 66.67 | 66.67 |
| Cycle 14 Day 1 | SM-AHN | 10 | 73.33 | 17.92 | 66.67 | 50 | 100 |
| Cycle 14 Day 1 | Total | 13 | 69.23 | 19.06 | 66.67 | 33.33 | 100 |
| Cycle 15 Day 1 | ASM | 1 | 100 | | 100 | 100 | 100 |
| Cycle 15 Day 1 | SM-AHN | 1 | 33.33 | | 33.33 | 33.33 | 33.33 |
| Cycle 15 Day 1 | Total | 2 | 66.67 | 47.14 | 66.67 | 33.33 | 100 |
| Cycle 17 Day 1 | ASM | 1 | 50 | | 50 | 50 | 50 |
| Cycle 17 Day 1 | MCL | 1 | 50 | | 50 | 50 | 50 |
| Cycle 17 Day 1 | SM-AHN | 8 | 77.08 | 26.63 | 83.33 | 33.33 | 100 |
| Cycle 17 Day 1 | Total | 10 | 71.67 | 26.12 | 66.67 | 33.33 | 100 |
| Cycle 18 Day 1 | ASM | 1 | 66.67 | | 66.67 | 66.67 | 66.67 |
| Cycle 18 Day 1 | Total | 1 | 66.67 | | 66.67 | 66.67 | 66.67 |



| Emotional functioning | | | | | | | |
|-----------------------|----------|----|-------|--------|--------|-------|-------|
| Visit | Subgroup | n | Mean | StdDev | Median | Min | Max |
| Baseline | ASM | 6 | 56.94 | 28.59 | 45.83 | 33.33 | 91.67 |
| Baseline | MCL | 9 | 59.26 | 27.46 | 58.33 | 8.33 | 100 |
| Baseline | SM-AHN | 26 | 59.94 | 29.06 | 62.5 | 0 | 100 |
| Baseline | Total | 41 | 59.35 | 27.96 | 58.33 | 0 | 100 |
| Cycle 1 Day 8 | SM-AHN | 2 | 62.5 | 5.89 | 62.5 | 58.33 | 66.67 |
| Cycle 1 Day 8 | Total | 2 | 62.5 | 5.89 | 62.5 | 58.33 | 66.67 |
| Cycle 1 Day 15 | ASM | 6 | 62.5 | 23.42 | 66.67 | 33.33 | 83.33 |
| Cycle 1 Day 15 | MCL | 8 | 58.33 | 25.97 | 54.17 | 25 | 100 |
| Cycle 1 Day 15 | SM-AHN | 23 | 74.28 | 22.32 | 75 | 25 | 100 |
| Cycle 1 Day 15 | Total | 37 | 68.92 | 23.7 | 66.67 | 25 | 100 |
| Cycle 1 Day 22 | ASM | 1 | 58.33 | | 58.33 | 58.33 | 58.33 |
| Cycle 1 Day 22 | MCL | 1 | 41.67 | | 41.67 | 41.67 | 41.67 |
| Cycle 1 Day 22 | SM-AHN | 1 | 41.67 | | 41.67 | 41.67 | 41.67 |
| Cycle 1 Day 22 | Total | 3 | 47.22 | 9.62 | 41.67 | 41.67 | 58.33 |
| Cycle 2 Day 1 | ASM | 5 | 71.67 | 26.74 | 75 | 33.33 | 100 |
| Cycle 2 Day 1 | MCL | 9 | 62.96 | 26.39 | 66.67 | 25 | 100 |
| Cycle 2 Day 1 | SM-AHN | 25 | 73.67 | 23.65 | 75 | 25 | 100 |
| Cycle 2 Day 1 | Total | 39 | 70.94 | 24.4 | 75 | 25 | 100 |
| Cycle 2 Day 15 | SM-AHN | 1 | 25 | | 25 | 25 | 25 |
| Cycle 2 Day 15 | Total | 1 | 25 | | 25 | 25 | 25 |
| Cycle 3 Day 1 | ASM | 5 | 61.67 | 22.52 | 58.33 | 33.33 | 91.67 |
| Cycle 3 Day 1 | MCL | 6 | 59.72 | 28.1 | 66.67 | 16.67 | 100 |
| Cycle 3 Day 1 | SM-AHN | 22 | 78.79 | 18.5 | 83.33 | 41.67 | 100 |
| Cycle 3 Day 1 | Total | 33 | 72.73 | 22.07 | 75 | 16.67 | 100 |
| Cycle 4 Day 1 | MCL | 1 | 66.67 | | 66.67 | 66.67 | 66.67 |
| Cycle 4 Day 1 | SM-AHN | 1 | 75 | | 75 | 75 | 75 |
| Cycle 4 Day 1 | Total | 2 | 70.83 | 5.89 | 70.83 | 66.67 | 75 |
| Cycle 5 Day 1 | ASM | 7 | 57.14 | 25.2 | 50 | 16.67 | 100 |
| Cycle 5 Day 1 | MCL | 7 | 57.14 | 30.59 | 58.33 | 8.33 | 100 |
| Cycle 5 Day 1 | SM-AHN | 16 | 81.25 | 24.81 | 91.67 | 25 | 100 |
| Cycle 5 Day 1 | Total | 30 | 70 | 28.16 | 75 | 8.33 | 100 |
| Cycle 6 Day 1 | MCL | 1 | 8.33 | | 8.33 | 8.33 | 8.33 |
| Cycle 6 Day 1 | SM-AHN | 1 | 91.67 | | 91.67 | 91.67 | 91.67 |
| Cycle 6 Day 1 | Total | 2 | 50 | 58.93 | 50 | 8.33 | 91.67 |
| Cycle 7 Day 1 | ASM | 5 | 63.33 | 22.52 | 58.33 | 41.67 | 100 |
| Cycle 7 Day 1 | MCL | 4 | 64.58 | 34.94 | 70.83 | 16.67 | 100 |
| Cycle 7 Day 1 | SM-AHN | 17 | 76.96 | 20.31 | 83.33 | 33.33 | 100 |
| Cycle 7 Day 1 | Total | 26 | 72.44 | 23.07 | 75 | 16.67 | 100 |
| Cycle 8 Day 1 | ASM | 2 | 29.17 | 41.25 | 29.17 | 0 | 58.33 |
| Cycle 8 Day 1 | SM-AHN | 2 | 87.5 | 5.89 | 87.5 | 83.33 | 91.67 |
| Cycle 8 Day 1 | Total | 4 | 58.33 | 41.39 | 70.83 | 0 | 91.67 |
| Cycle 9 Day 1 | ASM | 3 | 69.44 | 19.25 | 58.33 | 58.33 | 91.67 |
| Cycle 9 Day 1 | MCL | 6 | 69.44 | 29.19 | 70.83 | 16.67 | 100 |
| Cycle 9 Day 1 | SM-AHN | 13 | 71.79 | 29.17 | 83.33 | 16.67 | 100 |
| Cycle 9 Day 1 | Total | 22 | 70.83 | 26.94 | 75 | 16.67 | 100 |
| Cycle 10 Day 1 | ASM | 1 | 66.67 | | 66.67 | 66.67 | 66.67 |
| Cycle 10 Day 1 | SM-AHN | 1 | 91.67 | | 91.67 | 91.67 | 91.67 |
| Cycle 10 Day 1 | Total | 2 | 79.17 | 17.68 | 79.17 | 66.67 | 91.67 |
| Cycle 11 Day 1 | ASM | 2 | 41.67 | 0 | 41.67 | 41.67 | 41.67 |
| Cycle 11 Day 1 | MCL | 5 | 63.33 | 26.74 | 66.67 | 25 | 100 |
| Cycle 11 Day 1 | SM-AHN | 8 | 84.38 | 16.33 | 87.5 | 50 | 100 |
| Cycle 11 Day 1 | Total | 15 | 71.67 | 24.15 | 75 | 25 | 100 |
| Cycle 12 Day 1 | ASM | 1 | 83.33 | | 83.33 | 83.33 | 83.33 |
| Cycle 12 Day 1 | Total | 1 | 83.33 | | 83.33 | 83.33 | 83.33 |
| Cycle 14 Day 1 | ASM | 1 | 50 | | 50 | 50 | 50 |
| Cycle 14 Day 1 | MCL | 2 | 87.5 | 17.68 | 87.5 | 75 | 100 |
| Cycle 14 Day 1 | SM-AHN | 10 | 90 | 15.61 | 95.83 | 50 | 100 |
| Cycle 14 Day 1 | Total | 13 | 86.54 | 18.17 | 91.67 | 50 | 100 |
| Cycle 15 Day 1 | ASM | 1 | 100 | | 100 | 100 | 100 |
| Cycle 15 Day 1 | SM-AHN | 1 | 66.67 | | 66.67 | 66.67 | 66.67 |
| Cycle 15 Day 1 | Total | 2 | 83.33 | 23.57 | 83.33 | 66.67 | 100 |
| Cycle 17 Day 1 | ASM | 1 | 50 | | 50 | 50 | 50 |
| Cycle 17 Day 1 | MCL | 1 | 58.33 | | 58.33 | 58.33 | 58.33 |
| Cycle 17 Day 1 | SM-AHN | 8 | 75 | 17.82 | 70.83 | 50 | 100 |
| Cycle 17 Day 1 | Total | 10 | 70.83 | 18.11 | 66.67 | 50 | 100 |
| Cycle 18 Day 1 | ASM | 1 | 100 | | 100 | 100 | 100 |
| Cycle 18 Day 1 | Total | 1 | 100 | | 100 | 100 | 100 |



9.5 Bilag E Monitoreringsomkostninger

Omkostninger til monitorering anvendt i ansøgers hovedanalyse

| Aktivitet | Frekvens | | | | Enhedsomkostning [DKK] | Kilde |
|---------------------------------|-------------|--------------|--------------|---------------|------------------------|---------------------------|
| | 0-6 måneder | 6-12 måneder | 12 + måneder | Enhver cyklus | | |
| Egen læge, kirurgi | Hver 4. uge | Hver 54. uge | Hver 54. uge | Hver 54. uge | 1,049.00 | DMC katalog (86) |
| Hjemmesygeplejerske | Hver 4. uge | Hver 54. uge | Hver 54. uge | Hver 54. uge | 441.00 | DMC katalog (86) |
| Kræftsygeplejerske, hjemmebesøg | Hver 4. uge | Hver 54. uge | Hver 54. uge | Hver 54. uge | 577.00 | DMC katalog (86) |
| Smerte/symptomlindring | Hver 4. uge | Hver 54. uge | Hver 54. uge | Hver 54. uge | 147.85 | DMC katalog (86) |
| Depressionslindring | Hver 4. uge | Hver 54. uge | Hver 54. uge | Hver 54. uge | 2,089.00 | Psykiatritakster 2024(89) |
| Onkolog (hjemme) | Hver 4. uge | Hver 54. uge | Hver 54. uge | Hver 54. uge | 1,049.00 | DMC katalog (86) |
| Besøg i akutmodtagelsen | | | | Hver 4. uge | 40,973.00 | DRG 2024, 17MA04 (87) |
| Hospitalisering | | | | Hver 4. uge | 2,926.64 | DRG 2024, 17MA04 (87) |
| Indlæggelse på intensivafd. | | | | Hver 4. uge | 40.973 | DRG 2024, 17MA04 (87) |
| Knoglemarvsbiopsi | Hver 4. uge | Hver 87. uge | Hver 54. uge | Hver 54. uge | 14.190 | DRG 2024, DD470C (87) |
| EKG | Hver 4. uge | Hver 87. uge | Hver 54. uge | Hver 54. uge | 1.989 | DRG 2024 17MA98 (87) |
| CT-scanning | | | | Hver 54. uge | 2.585 | DRG 2024, 30PR06 (87) |
| Røntgen (thorax) | | | | Hver 54. uge | 1.697 | DRG 2024, 30PR18 (87) |



| Aktivitet | Frekvens | | | | Enhedsomkostning [DKK] | Kilde |
|---------------------|-------------|--------------|--------------|--------------|------------------------|-------------------------|
| Ultralydsscanning | | | | Hver 54. uge | 2.086 | DRG 2024, 30PR10 (87) |
| MRI-scanning | | | | Hver 54. uge | 2.511 | DRG 2024, 30PR02 (87) |
| Blodprøve | Hver 4. uge | Hver 87. uge | Hver 54. uge | Hver 54. uge | 103 | Region Hovedstaden (90) |
| Knogle densitometri | | | | Hver 54. uge | 2.021 | DRG 2024, 30PR02 (87) |

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk