

Ripretinib (Qinlock)

Til behandling av voksne med avansert gastrointestinal stromal tumor (GIST) som har fått tidligere behandling med tre eller flere kinasehemmere, inkludert imatinib.

ID2021_055

Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

11.04.2025*

Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, www.nyemetoder.no.

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken. Metodevurderingen inngår som del av beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet.

Nytten måles ved hvor mange gode leveår den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Med et godt leveår menes et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager, på fagspråket definert som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY). Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

Ressursbruk beregnes med utgangspunkt i gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes.

DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

For å sikre at metodevurderingen er dekkende og relevant for norske forhold, samt å avklare sentrale forutsetninger lagt til grunn av legemidlets rettighetshaver, er det viktig med involvering av medisinske fageksperter. De regionale helseforetakene (RHF) rekrutterer medisinske fageksperter innenfor relevant sykdomsområde som kan bistå DMP i oppdrag om metodevurdering. Både fageksperten selv, helseforetakene og DMP må ta stilling til om fageksperten anses å være habil til å delta i det aktuelle oppdraget. Fagekspertene fungerer som rådgivere i arbeidet, og involvering skjer gjennom arbeidsmøter og/eller skriftlig kommunikasjon mellom DMP og rekrutterte medisinske fageksperter underveis i utredningen. Fagekspertene får også mulighet til å kommentere på rapporten generelt, men har ikke fagfellefunksjon. Hensikten er at fagekspertene kontrollerer at DMP har oppfattet og brukt deres bidrag hensiktsmessig. DMP er selv ansvarlig for innholdet i rapporten. Fageksperters rolle i metodevurderinger i systemet for Nye metoder er nærmere beskrevet på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Qinlock (ripretinib). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at ripretinib har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det nytte og kostnader av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Deciphera. De regionale helseforetakene har oppnevnt to medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av virkestoff i behandlingsalgoritmen, pasientanslag, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon og forventede effekter av behandling på lang sikt.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2021_055: Behandling av voksne med avansert gastrointestinal stromal tumor (GIST) som har fått tidligere behandling med tre eller flere kinasehemmere, inkludert imatinib.
Legemiddelfirma	Deciphera pharmaceuticals
Preparat	Qinlock
Virkestoff	Ripretinib
ATC-kode	L01EX19
Aktuell indikasjon	Qinlock er indisert for behandling av voksne pasienter med avansert gastrointestinal stromal tumor (GIST) som har fått tidligere behandling med tre eller flere kinasehemmere, inkludert imatinib.
Virkningsmekanisme	Ripretinib er en tyrosinkinase-hemmer som blokkerer aktiviteten til KIT og PDGFRA. Disse proteinene fungerer som signaler i kreftceller som driver deres vekst. Ripretinib blokkerer KIT og PDGFRA, både når de er i sin opprinnelige form (villtype) og når de har gjennomgått primære eller sekundære mutasjoner. I tillegg til KIT og PDGFRA blokkerer ripretinib også andre proteiner in vitro, slik som PDGFRB, TIE2, VEGFR2 og BRAF. Disse proteinene kan også bidra til vekst av kreftceller.
Dosering	Den godkjente doseringen av ripretinib i preparatomtalen er 150 mg (tre 50 mg tabletter) tatt én gang daglig. Doseeskalering til 150 mg ripretinib to ganger daglig var tillatt i den kliniske studien INVICTUS, som er grunnlaget for dokumentasjonen i denne metodevurdering. Det er mulig doseeskalering vil vurderes i norsk klinisk praksis ved sykdomsprogresjon («off-label»). Behandlingen med ripretinib bør fortsette så lenge pasienten har utbytte av behandlingen eller inntil uakseptabel toksisitet.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☒ Type: Kostnad-per-QALY Nei ☐
Kommentar	Deciphera har levert en kostnad-per-QALY analyse som sammenligner ripretinib med placebo. DMP vurderer at firmas valg av placebo som komparator i modellen ikke er egnet til å belyse metodens kostnadseffektivitet.

	Valg av komparator skal gjenspeile norsk behandlingspraksis så langt det lar seg gjøre. I dagens norske kliniske praksis brukes ulike tyrosinkinasehemmere for majoriteten av pasientene etter progresjon på tredje linjebehandling (ca. 85 %), mens placebo kun er aktuelt for et mindretall av pasientene (de som ikke er egnet for videre behandling med tyrosinkinasehemmer (ca. 15 %)), se kapittel 1.3. DMP har tilpasset effekt og kostnader som inngår i analysen for å bedre reflektere norske forhold.
--	--

Sykdom

Avansert gastrointestinal stromal tumor (GIST)	
Om sykdommen	Gastrointestinal stromal tumor (GIST) er et sjeldent sarkom som oppstår i mage-tarmkanalen, oftest i magesekken. GIST skyldes vanligvis mutasjoner i KIT- eller PDGFRA-genene, som fører til ukontrollert tumorvekst. Symptomer inkluderer gastrointestinal blødning, magesmerter og tarmobstruksjon. Diagnostikk skjer via CT, MR eller endoskopi. Prognosen avhenger av svulstens størrelse, mitotisk rate, lokalisering og mutasjonsstatus. Median overlevelse ved metastatisk GIST er over 6 år. For pasienter med GIST som har progrediert etter tredje linjebehandling er det begrenset data om prognosen. En studie har vist en median totaloverlevelse på 10,6 måneder.
Pasientgrunnlag i Norge	I 2023 ble 167 nye tilfeller av GIST rapportert til Kreftregistret. Median alder ved diagnose er ca. 65 år, og kjønnsfordelingen er lik. I perioden 2021-2023 hadde 6,9 % av pasientene metastatisk GIST ved diagnosetidspunktet. Behandling med ripretinib er estimert å være aktuelt for ca. 20 pasienter årlig.
Behandling i norsk klinisk praksis	Behandling av avansert GIST innebærer livslang TKI-terapi, hvor imatinib er standard førstelinjebehandling. Resistens oppstår ofte innen to år, og ved progresjon kan kirurgi eller doseøkning vurderes før bytte til sunitinib (andrelinje) eller regorafenib (tredjelinje). Selv etter progresjon anbefales fortsatt behandling med tyrosinkinasehemmer, da dette kan forsinke sykdomsutvikling. Rundt 10 % fortsetter med regorafenib etter progresjon, mens 50 % får off-label tyrosinkinasehemmere som pazopanib eller kabozantinib. Omtrent 25 % får re-behandling med imatinib, spesielt ved tidligere god respons. 15 % av pasientene, ofte de med dårlig allmenntilstand, mottar kun støttende behandling.

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen DMP har lagt til grunn	
Populasjon	Voksne med avansert gastrointestinal stromal tumor (GIST) som har fått tidligere behandling med tre eller flere kinasehemmere, inkludert imatinib.
Intervensjon	Ripretinib
Komparator	• Tyrosinkinasehemmere 85 %, hvorav: - imatinib 25 % - regorafenib 10 % - pazopanib 25 % - kabozantinib 25 % • Ingen aktiv behandling 15 %
Utfall	QALYs, leveår, ressursbruk

Hovedkilde til effektdata	INVICTUS, fase 3, randomisert studie med behandlingsbytte
Analyseperspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorizont	Livstid, tilsvarende 40 år

DMP har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse fra Deciphera og forutsetningene for denne. DMP har gjennomført egne analyser med utgangspunkt i den innsendte analysen. Resultatene fra analysen DMP mener er mest sannsynlig, er presentert i tabellen under. Resultater vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen.

	Ripretinib	Andre TKI-er	Differanse
Totale kostnader (NOK)	5 086 729	534 229	4 552 500
Totale QALYs	1,61	0,74	0,87
Totale leveår	2,31	1,07	1,24
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			5 226 000
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			3 671 000

Det er spesielt to forutsetninger som er viktige for hovedanalysen. Den første er at pasienter avslutter behandling med ripretinib på et tidspunkt, slik som i INVICTUS-studien, og at de ved avslutning mottar en annen tyrosinkinasehemmer. De medisinske fagekspertene rekruttert til oppdraget, mener det kan være sannsynlig at en andel av pasientene i norsk klinisk praksis ikke vil avslutte behandling med ripretinib, men derimot fortsette med behandlingen frem til død. DMP har i en scenarioanalyse utforsket IKER dersom det ikke legges til grunn behandlingsstopp med ripretinib. I dette scenarioet øker IKER med nesten 4,4 millioner NOK/QALY. Dette understreker viktigheten av å ha tydelige kriterier for avslutning av behandling. Denne scenarioanalysen er særlig sensitiv for prisen av ripretinib, påvirkningen på IKER vil være betydelig lavere dersom prisen på ripretinib reduseres.

Den andre forutsetningen er at pasientene mottar dobbel dose ved progresjon, slik de gjorde i INVICTUS. Dersom SPC-dosering benyttes, og kostnader for doseeskalering ikke inkluderes, reduseres IKER med omtrent 1 million NOK. Det er usikkert hvordan det vil påvirke effekten av behandlingen.

Scenarioanalysene ble utarbeidet før endelig pris på ripretinib var fastsatt. En tilsvarende, noe lavere, innsendt plassholderpris på [REDAKERT] (uten mva.) ble benyttet i deler av analysearbeidet. Prisen (AUP) på ripretinib ble bestemt i slutten av saksutredningen og fastsatt til 223 827 kr (uten mva.). Kun DMPs hovedanalyse er i ettertid oppdatert med korrekt fastsatt pris, mens øvrige analyser (inkludert scenarioanalyser) fortsatt reflekterer den lavere plassholderprisen.

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

DMPs vurdering av nytte:

I DMPs hovedanalyse estimeres det at pasienter som behandles med ripretinib i gjennomsnitt får 0,87 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som behandles med andre tyrosinkinasehemmere. Ripretinib gjør at pasienter forblir progresjonsfri lenger og lever lenger etter progresjon. Det er den forlengede tiden i disse sykdomsstadiene hvor helsegevinsten skjer.

Effekt og sikkerhet av ripretinib sammenlignet med placebo er dokumentert i den randomiserte, dobbelt-blindede fase 3-studien INVICTUS, som utgjør dokumentasjonsgrunnlaget for denne

metodevurderingen. Studien inkluderte pasienter med avansert GIST som hadde mottatt minst tre tidligere behandlinger med tyrosinkinasehemmere, inkludert imatinib, sunitinib, og regorafenib. Totalt ble 129 pasienter randomisert i et 2:1-forhold til enten å motta ripretinib 150 mg en gang daglig (n=85) eller placebo en gang daglig (n=44), begge i kombinasjon med støttebehandling (BSC). Ved sykdomsprogresjon hadde pasientene i komparatorarmen mulighet til å motta aktiv behandling med ripretinib.

PFS var primærendepunkt i studien, mens OS, ORR og HRQoL var sekundære endepunkter. Resultatene fra INVICTUS viste at ripretinib signifikant forlenger PFS sammenlignet med placebo. Median PFS var 6,3 måneder (95 % KI: 4,6 – 8,1) for ripretinib mot 1,0 måned (95 % KI: 0,9 – 1,7) for placebo.

Totaloverlevelse (OS) ble kun analysert deskriptivt. Median OS var høyere for pasienter behandlet med ripretinib, med en median OS på 18,2 måneder (95 % KI: 13,1–30,7), sammenlignet med 6,3 måneder (95 % KI: 4,1–10,0) i placebogruppen. I INVICTUS-studien hadde pasienter i komparatorarmen mulighet til å bytte til ripretinib ved progresjon. Median OS for disse pasientene var høyere enn for hele komparatorarmen, men lavere enn for intervensjonsarmen.

Selv om studien viser en klinisk relevant forbedring i PFS med ripretinib, er valg av placebo som komparator i studien en vesentlig svakhet dokumentasjonsgrunnlaget. Dette, sammen med mulighet for behandlingsbytte til ripretinib i komparatorarmen i studien, representerer noen hovedutfordringer for den helseøkonomiske analysen. I norsk klinisk praksis mottar majoriteten (85 %) av pasientene som progredierer etter tredjelinjebehandling videre aktiv behandling med en tyrosinkinasehemmer. Komparatoren i INVICTUS (ingen aktiv tyrosinkinasehemmer-behandling) reflekterer derfor ikke dagens norske behandlingspraksis. DMP godtar ikke komparatoren som Deciphera har lagt til grunn, og har endret den helseøkonomiske modellen med hensyn til effekt og kostnader for best mulig å gjenspeile norske forhold.

Modellen benytter PFS- og OS-data fra INVICTUS. I Decipheras analyse er effektdataene for OS i komparatorarmen justert for å korrigere for behandlingsbytte til ripretinib. Justeringen er ment å representere OS ved ingen aktiv behandling med tyrosinkinasehemmere. I DMPs analyser er PFS-armen fra INVICTUS lagt til grunn, sammen med en *ujustert* OS-komparatorarm. DMP mener dette gir et bedre bilde av dagens kliniske praksis, hvor det benyttes aktiv behandling med tyrosinkinasehemmere, ofte utenfor godkjent indikasjon (off-label). Effektdataene er fremskrevet med parametriske forløpskurver for å estimere den langsiktige effekten av behandlingen og relative kostander.

Nesten alle pasientene opplevde minst én uønsket hendelse etter behandlingsstart (TEAE). TEAE med alvorlighetsgrad 3 eller 4 ble rapportert av 44 pasienter (51,8 %) i ripretinib-gruppen. De vanligste av disse var smerter i abdomen, anemi og hypertensjon. Selv om det er høy rapporteringsrate for TEAE ved behandling med ripretinib, er det kun et fåtall pasienter som måtte redusere dosen eller avbryte behandlingen på grunn av uønskede hendelser. Norske medisinske fageksperter vurderer sikkerhetsprofilen til ripretinib som ganske lik andre tyrosinkinasehemmere.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med ripretinib (150 mg en gang daglig) er om lag 224 000 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med doseeskalert ripretinib (150 mg to ganger daglig) er om lag 448 000 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. Til sammenligning er legemiddelkostnaden for en måneds behandling med tyrosinkinasehemmere som antas å brukes i norsk klinisk praksis i dag i gjennomsnitt om lag 31 000 NOK, basert på maksimal AUP uten mva.

I den helseøkonomiske analysen er det også inkludert kostnader forbundet med doseeskalering, svinn, livets sluttfase, støttebehandling, transport og pasienttid, uønskede hendelser, bruk av andre tyrosinkinasehemmere og kostnader knyttet til helsestadiet/behandling. Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med ripretinib er ca. 5,1 millioner NOK per pasient (diskontert). Dette er 4,6 millioner NOK mer per pasient sammenliknet med totalkostnadene estimert for behandling med andre TKI-er.

DMP har estimert at merkostnad for ripretinib sammenliknet med andre TKI-er basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen er:

5,2 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

3,7 millioner NOK per vunnet leveår

DMPs vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har estimert at avansert GIST etter minst 3 tidligere behandlinger behandlet med dagens behandling, som er ulike tyrosinkinasehemmere, har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 19 QALY.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusenes legemiddelbudsjett ved å ta i bruk ripretinib ved behandling av pasienter med avansert GIST og minst 3 tidligere linjer vil være om lag 93,5 millioner NOK i det femte budsjettåret. Det er lagt til grunn at 20 pasienter vil behandles med ripretinib i det femte budsjettåret, og beregningene er basert på innsendt pris for ripretinib og maksimal AUP med mva. for de andre legemidler som inngår i analysen. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

DMPs vurdering av usikkerhet:

Studien INVICTUS danner grunnlaget for markedsføringstillatelsen av ripretinib og brukes som dokumentasjonsgrunnlag i denne metodevurderingen. Studien gir et utgangspunkt for vurdering av legemidlet, men det er flere utfordringer knyttet til design og metode som kan begrense overførbarheten til norske kliniske forhold.

Komparator i studien representerer ikke norsk klinisk praksis

I INVICTUS fikk pasienter i komparatorarmen placebo frem til progresjon, og deretter mulighet til å bytte til behandling med ripretinib. Hensikten var å sikre at pasientene i studien fikk tilgang til aktiv behandling ved forverring av sykdommen. Imidlertid introduserer dette en svakhet i effektestimaten. Ingen aktiv behandling (placebo) frem til progresjon, er ikke i tråd med norsk klinisk praksis. Dette påvirker antakelig effektestimaten for progresjonsfri overlevelse (PFS). Effektestimaten for totaloverlevelse (OS) kan også være påvirket av at det ble gitt placebo frem til progresjon i komparatorarmen, samt av at en stor andel (■) av pasientene mottok ripretinib etter progresjon. Det er dermed knyttet vesentlig usikkerhet til hvorvidt effektestimaten som er lagt til grunn i komparatorarmen kan overføres til klinisk praksis.

Doseeskalering av ripretinib i norsk klinisk praksis er usikkert

I INVICTUS-studien ble standarddosen på 150 mg ripretinib én gang daglig benyttet initialt, i tråd med den godkjente dosen i preparatomtalen. Ved sykdomsprogresjon kunne pasientene få en høyere dose på 150 mg to ganger daglig, og blant pasientene i intervensjonsarmen, mottok en betydelig andel (■) en doseeskalering etter radiologisk påvist progresjon. Denne doseeskaleringen er ikke godkjent av EMA, da de vurderer at dataene fra INVICTUS ikke er robuste nok til å isolere en klar doseeffekt. Samtidig utelukker EMA ikke en mulig nytte av doseøkningen. Overlevelsesevnen observert i INVICTUS er basert på doseeskalering for en stor andel av pasientene, og DMP har derfor lagt doseeskalering til grunn i vår hovedanalyse. De rekrutterte medisinske fagekspertene utelukker

ikke at doseeskalering ved progresjon vil forsøkes i norsk klinisk praksis, men dette er usikkert. Doseeskalering har en betydelig innvirkning på de samlede kostnadene for metoden. For å belyse konsekvensen av dette har DMP gjennomført en scenarioranalyse der kostnadsberegningene tar utgangspunkt i at kun den anbefalte doseringen fra preparatomtalen benyttes. Dette reduserer den inkrementelle kostnadseffektivitetsratioen (IKER) med omtrent 1 million kroner.

Behandlingsvarighet med ripretinib er usikkert

Det er uavklart hvor lenge pasienter skal behandles med ripretinib, ettersom legemiddelet også gis etter sykdomsprogresjon i INVICTUS-studien. I den helseøkonomiske modellen, er pasienter som mottar ripretinib etter progresjon definert i et eget helsestadium. Pasienter som avslutter behandlingen, går over i et helsestadium der det antas at de ikke lenger mottar aktiv behandling med en tyrosinkinasehemmer. Ifølge Deciphera er bakgrunnen for denne inndelingen at progresjon måles radiologisk, mens pasientene kan oppleve at sykdommen fortsatt er symptomfri.

Det er usikkerhet rundt behandlingsvarigheten og hvilken behandling pasientene vil motta etter at de slutter med ripretinib. DMP vurderer det som lite sannsynlig at pasientene i norsk klinisk praksis ikke vil motta noen form for videre behandling etter ripretinib. Det er imidlertid uklart om pasientene vil fortsette med ripretinib uten avslutning av behandlingen, eller om de vil bytte til en annen tyrosinkinasehemmer. De medisinske fageksperterne DMP har konferert, mener det er sannsynlig at en andel av pasientene vil fortsette med ripretinib, ettersom det ikke finnes noen annen godkjent behandling i neste linje. Hvor stor andel pasienter og hvor lenge behandlingsvarigheten er imidlertid usikkert.

I hovedanalysen legger DMP til grunn at behandlingsvarigheten for ripretinib i norsk klinisk praksis vil være i tråd med det som ble observert i INVICTUS-studien, og at pasientene deretter bytter til en annen tyrosinkinasehemmer. DMP påpeker at dersom behandlingsvarigheten med ripretinib i norsk klinisk praksis viser seg å være lengre enn lagt til grunn, det vil si at pasientene blir behandlet med ripretinib fra sykdomsprogresjon til død, vil dette føre til en økning i IKER på om lag 4,4 millioner NOK.

Usikkerhet rundt framskrivning av OS

Det er usikkert hvilken parametriseringsmodell som best framskriver OS for pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis. I den helseøkonomiske modellen kan ulike parametriske funksjoner benyttes for å ekstrapolere OS-data, inkludert Weibull og log-normal. Valg av framskrivningsfunksjon har stor betydning for analyseresultatet, da de ulike funksjonene gir vesentlig forskjellig estimering av langtidsoverlevelse.

Alle parametriske funksjoner som er inkludert i modellen gir tilnærmet like god tilpasning til Kaplan-Meier-data fra INVICTUS (datakuttet som er benyttet i modellen). Weibull-funksjonen gir lavere langtidsoverlevelse enn log-normal i begge behandlingsarmer.

DMP har valgt Weibull-funksjonen i begge behandlingsarmene basert på klinikerinnspill og bedre tilpasning til Kaplan-Meier data fra et oppdatert datakutt. Log-normal er vist i en scenarioranalyse, og reduserer IKER med 1 459 000 kroner sammenlignet med Weibull.

Det presiseres at scenarioranalysene ble utarbeidet før den endelige prisen på ripretinib ble fastsatt, og baserer seg på en nesten tilsvarende innsendt plassholderpris på [REDACTED] (uten mva.).

Innholdsfortegnelse

Forord	1
Sammendrag	3
Metode.....	3
Sykdom.....	4
Helseøkonomisk analyse	4
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden.....	5
Innholdsfortegnelse	9
Liste over tabeller.....	11
Liste over figurer	13
Logg	14
Forkortelser	16
1. Bakgrunn	17
1.1 Oversikt over oppdraget.....	17
1.1.1 Intervensjon.....	17
1.1.2 Oppdragsramme	18
1.2 Avansert gastrointestinal stromal tumor	19
1.3 Behandling av avansert GIST i norsk klinisk praksis	20
1.4 Forventet plassering av ripretinib i behandlingsalgoritmen.....	20
2. Klinisk evidensgrunnlag	21
2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier	21
2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier.....	21
3. Analysemetode og PICO	23
3.1 Problemstilling	23
3.2 Helseøkonomisk modell	23
3.3 Pasientpopulasjon	26
3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon	26
3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell.....	28
3.3.3 Norsk klinisk praksis.....	28
3.3.4 DMPs vurdering.....	28
3.4 Intervensjon	28
3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	28
3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen	30
3.4.3 DMPs vurdering.....	32
3.5 Komparator.....	34
3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	34
3.5.2 Implementering av komparator(er) i den helseøkonomiske modellen	35
3.5.3 DMPs vurdering.....	35

3.6 Kliniske utfallsmål	36
3.6.1 Relativ effekt	36
3.6.2 Uønskede medisinske hendelser	44
3.6.3 Livskvalitet	47
3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell	51
3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator	51
3.7.2 Andre relevante legemiddelkostnader	52
3.7.3 Administrasjonskostnader	57
3.7.4 Kostnader ved uønskede hendelser	58
3.7.5 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell	59
3.7.6 Øvrige kostnader	61
4. Analyseresultater	63
4.1 Kostnad-per-QALY analyse	63
4.1.1 Firmaets grunnanalyse	63
4.2 DMPs hovedanalyse	63
4.2.1 Analyser av usikkerhet	65
4.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap	66
4.4 DMPs vurdering av analyseresultater	67
5. Budsjettberegninger	68
5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med Qinlock ved 4. linje GIST i Norge	68
5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient	68
5.3 Budsjettkonsekvenser	69
5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett	69
Referanser	70
Appendiks 1: Litteratursøk	72
Appendiks 2: Relevante pågående studier for ripretinib	77
Appendiks 3: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning	82
Appendiks 4: Dokumentasjon av livskvalitet	94
Appendiks 5: Alvorlighetsberegninger	98
Vedlegg 1: Kommentarer fra produsent	102

Liste over tabeller

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder.....	17
Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen.....	18
Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen (1, 7).....	21
Tabell 4. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen.	25
Tabell 5. baseline-karakteristikker for pasienter i INVICTUS-studien fordelt på studiearm (INVICTUS, ITT-populasjon (1).	27
Tabell 6. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.	28
Tabell 7. Karakteristikker ved intervensjon (Kilde: Deciphera, (3, 9)).	29
Tabell 8. Oversikt over legemidlene som brukes i BSC.	30
Tabell 9. Framskrivning av PFS + behandlingsvarighet av ripretinib i Deciphera sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).....	31
Tabell 10. DMPs fordeling av behandling i intervensjonsarmen for ulike helsestadier og median behandlingsvarighet.	33
Tabell 11. Karakteristikker ved komparatorer (Kilde: Deciphera, (9))......	34
Tabell 12. Framskrivning av PFS i Decipheras grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).....	37
Tabell 13. Framskrivning av OS i Decipheras grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).	41
Tabell 14. Oversikt over uønskede hendelser (INVICTUS dobbeltblindet periode, primærdataanalyse 31. mai 2019) (KILDE Deciphera).	45
Tabell 15. TEAEs hos ≥ 15 % av pasientene (uavhengig av om de er relatert til legemidlet) og ytterligere grad 3/4 TEAEs hos >4 % av pasientene (7).	46
Tabell 16. Uønskede hendelser i den helseøkonomiske modellen (Kilde: innsendt dokumentasjon). .	47
Tabell 17. Oversikt over nyttevekter fra INVICTUS data (kilde: innsendt dokumentasjon).	48
Tabell 18. Oversikt over nyttevekter og nytteetap i den helseøkonomiske modellen.....	49
Tabell 19. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva.	51
Tabell 20. Legemidler inkludert som BSC. Ulik og varierende andel pasienter i intervensjonsarmen og komparatorarmen som mottar hvert legemiddel.....	53
Tabell 21. Andel pasienter som mottar de ulike legemidlene i komparatorarmen og intervensjonsarmen. Kostnad basert på andel og dosering.	54
Tabell 22. Legemidler som brukes i dagens behandling i norsk klinisk praksis, 1 syklus = 28 dager... 56	
Tabell 23. Legemiddelkostnader for andre TKI-er i intervensjonsarm og komparatorarm. Maksimal AUP uten mva.	57
Tabell 24. Enhetskostnader uønskede hendelser (kilde: innsendt dokumentasjon).	58
Tabell 25. Totale kostnader relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser, per pasient, i de to behandlingsarmene (kilde: Innsendt dokumentasjon).....	58
Tabell 26. Kostnader forbundet med helsestadier i modellen (kilde: innsendt dokumentasjon).	59
Tabell 27. Andel pasienter som blir undersøkt eller mottar behandling før behandlingsstart.....	60
Tabell 28. Kostnader for pasientreiser og tidsbruk.	61
Tabell 29. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på innsendt pris for ripretinib og maksimal AUP uten mva. for resterende legemidler. Per pasient. Diskonterte tall.	63
Tabell 30. Enkeltvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i Decipheras grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. og innsendt pris for ripretinib. Per pasient. Diskonterte tall.	64
Tabell 31. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.....	65
Tabell 32. Sensitivitetsanalyser på DMPs hovedanalyse, basert på maksimal AUP uten mva. og innsendt pris for ripretinib.	65
Tabell 33: Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva. og innsendt pris for ripretinib.	66

Tabell 34. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).	67
Tabell 35. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.	68
Tabell 36. Legemiddelutgifter per pasient for Qinlock og andre TKler. Maksimal AUP, innsendt pris for Qinlock, inkludert mva. Udiskontert.	69
Tabell 37. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Qinlock til behandling av GIST (NOK, maksimal AUP, innsendt pris for Qinlock, inkludert mva.).	69
Tabell 38. Inklusjons- og eksklusjonskriterier brukt for vurdering av kliniske studier.	72
Tabell 39. Karakteristika og resultater fra inkluderte studier.	75
Tabell 40. Oppsummering av relevante pågående studier for ripretinib.	77
Tabell 41. Dokumentasjon levert av Deciphera for vurdering av parametriske kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer.	82
Tabell 42. AIC og BIC goodness-of-fit data for "komposittendepunktet" PFS og TTD ripretinib.	83
Tabell 43. AIC og BIC goodness-of-fit data for PFS.	86
Tabell 44. Estimert OS i intervensjonsarmen basert på inspeksjon av K-M plott fra INVICTUS (datakutt 10.05.2022), predikert OS (%) ved DMPs valg av fremskrivingsmodell (Weibull), eksponensiell (ikke valgt), og firmas valg av fremskrivingsmodell (Log-normal).	93
Tabell 45. Estimert OS i kontrollarmen basert på inspeksjon av K-M plott fra INVICTUS (datakutt 10.05.2022), predikert OS (%) ved DMPs valg av fremskrivingsmodell (Weibull), eksponensiell (ikke valgt) og firmas valg av fremskrivingsmodell (Log-normal).	93
Tabell 46. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Deciphera, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet.	94
Tabell 47. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Deciphera, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell.	94
Tabell 48. EQ-5D-VAS responsrate i den dobbel blindede fasen (ITT populasjon, data kutt 11. mai 2022, kilde: innsendt dokumentasjon).	94
Tabell 49. Frekvens av manglende målinger basert på demografiske og baseline karakteristika.	95
Tabell 50. MMRM model 1: adjusting for health state as fixed effect and with a spatial power within-subject correlation structure per health state.	96
Tabell 51. MMRM model 2: adjusting for health state as fixed effect and with a compound symmetry within-subject correlation structure per health state.	97
Tabell 52. MMRM model 3: adjusting for health state, time since first PRO assessment and baseline utility as fixed effects and with a spatial power within-subject correlation structure per health state....	97

Liste over figurer

Figur 1. Oversikt over INVICTUS studiedesign (1).	19
Figur 2. Modellstruktur intervensjonsarm, kilde: Deciphera.	24
Figur 3. Modellstruktur komparatorarm, kilde: Deciphera.	24
Figur 4. Tid til komposittendepunkt bestående av PFS og tid til behandlingsslutt (TTD), angitt som «survival» i figuren, for ripretinib i INVICTUS-studien. Kilde: Deciphera, innsendt dokumentasjon.	31
Figur 5. Kaplan-Meier kurve for PFS («survival» i figuren) (ITT-populasjon, datakutt 15. januar 2021 (kilde: innsendt dokumentasjon)).	37
Figur 6. Ekstrapolering av PFS, ripretinib + BSC.	38
Figur 7. Ekstrapolering av PFS, ingen aktiv behandling + BSC.	38
Figur 8. Kaplan-Meier OS-kurve for oppfølgingsanalyse (ITT-populasjon + «crossover», datakutt 15. januar 2021).	39
Figur 9. Kaplan-Meier OS-kurve for oppfølgingsanalyse datakutt 11.05.2022 (ITT-populasjon). Kilde: Deciphera.	40
Figur 10. Kaplan-Meier OS-kurver som viser justert komparatorarm (oransje); ujustert komparatorarm (lilla) og intervensjonsarm (grønn) fra INVICTUS-studien, datakutt 15.01.2021. Kilde: Deciphera	41
Figur 11. OS Kaplan-Meier kurver fra INVICTUS (ripretinib arm: blå linje, ujustert kontrollarm: rød linje) fra datakutt 11.05.2022, lagt over framskrivningsmodellene Weibull (oransje linjer) og log-normal (lilla linjer). Kilde: modifisert fra Deciphera.	43
Figur 12. PFS analyser på tvers av subgruppene i INVICTUS (datakutt 31. mai 2019) (1).	44
Figur 13. PRISMA flowchart.	74
Figur 14. Kaplan Meier kurve som viser "komposittendepunktet" PFS og TTD ved siden av OS og PFS. INVICTUS ITT populasjon, 15. januar 2021 DCO.	82
Figur 15. Tid til "komposittendepunktet" PFS og TTD. INVICTUS ITT populasjon, 15. januar 2021 DCO.	83
Figur 16. Ripretinib PFS Kaplan-Meier Kurve. INVICTUS ITT populasjon, 15. januar 2021 DCO.	84
Figur 17. BSC PFS Kaplan-Meier kurve. INVICTUS ITT populasjon, 15. januar 2021 DCO.	84
Figur 18. PFS kumulativ log-log plot (ITT populasjon),	85
Figur 19. PFS Schoenfeld residualer plott (ITT populasjon).	85
Figur 20. PFS uavhengige parametriske kurver for ripretinib og BSC. INVICTUS ITT populasjon, 15. januar 2021 DCO.	86
Figur 21. PFS quantile-quantile plott for ripretinib og BSC. INVICTUS ITT populasjon, 15. januar 2021 DCO.	87
Figur 22. Glattet og uglattet hasard for Kaplan-Meier estimatene av PFS ripretinib. INVICTUS ITT populasjon, 15. januar 2021 DCO.	87
Figur 23. Glattet og uglattet hasard for Kaplan-Meier estimatene av PFS BSC. INVICTUS ITT populasjon, 15. januar 2021.	88
Figur 24. Quantile-quantile plott av Kaplan-Meier data over OS (ITT-populasjonen). Kilde: Deciphera.	88
Figur 25. Log kumulativ hasardplott for OS (ITT-populasjonen). Kilde: Deciphera.	89
Figur 26. Schoenfeld residualer over tid for OS (ITT-populasjonen). Kilde: Deciphera.	89
Figur 27. Glattet og uglattet hasard for OS K-M estimer i intervensjonsarmen (ITT-populasjonen). Kilde: Deciphera.	90
Figur 28. Glattet hasardplott over observerte data og parametriske funksjoner for OS i intervensjonsarmen (ITT populasjon). Kilde: Deciphera.	90
Figur 29. Glattet og uglattet hasard for OS K-M estimer i kontrollarmen (ITT-populasjonen). Kilde: Deciphera.	91
Figur 30. Glattet hasardplott over observerte data og parametriske funksjoner for OS i kontrollarmen (ITT populasjon). Kilde: Deciphera.	91
Figur 31. OS K-M data sammen med de inkluderte framskrivningsmodellene for intervensjonsarmen og (ujustert) kontrollarm i INVICTUS-studien. Kilde: Deciphera.	92

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for legemiddelet	18-11-2021
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	28-08-2024
Dokumentasjon mottatt hos DMP	30-09-2024
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	05-12-2024
Saken tildelt saksutreder(e)	06-11-2024
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	17-12-2024
Rapport ferdigstilt	11-04-2025
Total tid hos DMP ¹	193 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	74
Saksbehandlingstid hos DMP²	119
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	66 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	37 dager

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrullet tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

³ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

Navn	Tilknytning
Heidi Knobel	St. Olavs Hospital HF
Ivar Hompland	Oslo Universitetssykehus HF
Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten	

DMP

Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Per Anders Svor	Utredningsleder	Rådgiver
Marwan Al-Azawi	Saksutreder	Rådgiver
Maria Almlöf	Saksutreder	Seniorrådgiver
Ingrid Albert	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Hilde Røshol	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Forkortelser

Forkortelse	Betydning
APT	Absolutt prognosetap
AIC	Akaike information criterion
AUP	Apotekenes utsalgspris
BIC	Bayesian information criterion
BSC	Støttebehandling
EMA	Det europeiske legemiddelbyrået
EQ-5D	EuroQol-5 dimensions
GIST	Gastrointestinal stromal tumor
HRQoL	Helserelatert livskvalitet
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
KM	Kaplan Meier
MVA	Merverdiavgift
ORR	Objektiv responsrate
OS	Totaloverlevelse
PD	Progresdiert sykdom
PD off	Progresdiert sykdom, ikke behandling
PD on	Progresdiert sykdom, fortsatt behandling
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
TTD	Tid til avslutning av behandling
BICR	Uavhengig sentral komité
TKI	Tyrosinkinasehemmer
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
OD	En gang daglig
BID	To ganger daglig
SDH	Succinatdehydrogenase-komplekset
SLR	Systematiske litteratursøk
TEAE	Uønsket hendelse etter behandlingsstart
TTP	Tid til progresjon

1. Bakgrunn

1.1 Oversikt over oppdraget

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at ripretinib har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Deciphera Pharmaceuticals.

1.1.1 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder.

Ripretinib (QINLOCK)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	Ripretinib er indisert for behandling av voksne pasienter med avansert gastrointestinal stromal tumor (GIST) som har fått tidligere behandling med tre eller flere kinasehemmere, inkludert imatinib.
Andre godkjente indikasjoner og status i Nye metoder	Ingen andre indikasjoner eller bestillinger i Nye Metoder.
Virkningsmekanisme	Ripretinib er en tyrosinkinase-hemmer som blokkerer aktiviteten til KIT og PDGFRA. Disse proteinene er involvert i ukontrollert signalering i kreftceller og bidrar til å drive vekst. Ripretinib blokkerer KIT og PDGFRA, både når de er i sin opprinnelige form (villtype) og når de har gjennomgått primære eller sekundære mutasjoner. I tillegg til KIT og PDGFRA blokkerer ripretinib også andre proteiner <i>in vitro</i> , slik som PDGFRB, TIE2, VEGFR2 og BRAF. Disse proteinene kan også bidra til vekst av kreftceller.
Dosering ved relevant indikasjon	Den godkjente doseringen av ripretinib i preparatomtalen er 150 mg (tre 50 mg tabletter) tatt én gang daglig. Doseeskalering til 150 mg ripretinib to ganger daglig var tillatt i den kliniske studien INVICTUS, som er grunnlaget for dokumentasjonen i denne metodevurderingen. Det er mulig doseeskalering vil vurderes i norsk klinisk praksis ved sykdomsprogresjon («off-label»). Dette forklares nærmere i kapittel 3.3. Behandlingen med ripretinib bør fortsette så lenge pasienten har utbytte av behandlingen eller inntil uakseptabel toksisitet.

1.1.2 Oppdragsramme

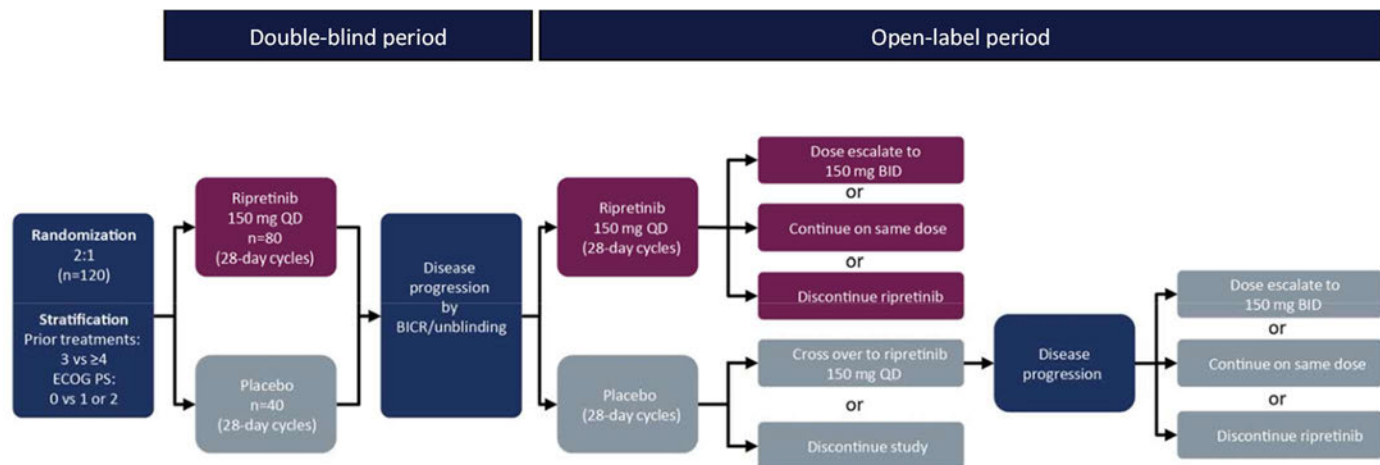
Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er et nytt virkestoff og fikk markedsføringstillatelse 18.11.2021. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen.

Tabell 2: Oppdragsrammen for metodevurderingen.

Oversikt over oppdragsrammen			
Bestilling		ID2021_055: en metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse), gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter, basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør for ripretinib (Qinlock) til behandling av voksne med avansert gastrointestinal stromal tumor (GIST) som har fått tidligere behandling med tre eller flere kinasehemmere, inkludert imatinib.	
Analysetype(r)		Kostnad-per-QALY og Budsjettanalyse	
PICO			
	DMP	Deciphera	Kapittel for utredning
Populasjon	Voksne pasienter med avansert GIST tidligere behandlet med tre eller flere kinasehemmere, inkludert imatinib		Kapittel 0
Intervensjon	Ripretinib (150 mg en gang daglig, eventuelt doseøkning til 150 mg to ganger daglig) + støttebehandling (BSC)	Ripretinib (150 mg en gang daglig) + BSC	Kapittel 3.4
Komparator	• Tyrosinkinasehemmere 85 %, hvorav: - imatinib 25 % - regorafenib 10 % - pazopanib 25 % - kabozantinib 25 % • Ingen aktiv behandling 15 %	Støttebehandling (BSC)	Kapittel 0
Utfallsmål	• Progresjonsfri overlevelse (PFS) • Totaloverlevelse (OS) • Objektiv responsrate (ORR) • Sikkerhet • Helserelatert livskvalitet (HRQoL)		Kapittel 3.6 og 3.7

Innsendt dokumentasjon er basert på INVICTUS, en fase 3 dobbeltblindet randomisert placebokontrollert studie. Studien undersøkte effekt og sikkerhet av ripretinib hos pasienter med avansert GIST etter progresjon på, eller intoleranse overfor, minst tre tidligere TKI-behandlinger (imatinib, sunitinib og regorafenib). Totalt ble 129 pasienter randomisert 2:1 til enten å motta ripretinib 150 mg en gang daglig (n=85) eller placebo en gang daglig (n=44), begge i kombinasjon med BSC. Ved sykdomsprogresjon hadde pasientene i placeboarmen mulighet til å motta aktiv behandling med ripretinib. I tillegg, hadde pasientene i intervensjonsarmen mulighet til å eskalere dosen av ripretinib til 150 mg to ganger daglig, ved sykdomsprogresjon. Pasienter i placeboarmen som byttet over til aktiv behandling med ripretinib, hadde også mulighet til å eskalere dosen til 150 mg to ganger daglig ved ytterligere sykdomsprogresjon (1).



Figur 1. Oversikt over INVICTUS studiedesign (1).

Deciphera har levert en kostnad-per-QALY analyse som sammenligner ripretinib med placebo, basert på justerte data fra INVICTUS. DMP vurderer at firmas valg av placebo som komparator i modellen ikke er egnet til å belyse metodens kostnadseffektivitet. Valg av komparator skal gjenspeile norsk behandlingspraksis så langt det lar seg gjøre. I dagens norske klinisk praksis vurderes ulike TKI for majoriteten av pasientene etter progresjon på tredjelinjebehandling (ca. 85 %), ofte utenfor godkjent indikasjon (off-label). Placebo kun er aktuelt for et mindretall av pasientene (de som ikke er egnet for videre TKI-behandling (ca. 15 %), se kapittel 1.3.

1.2 Avansert gastrointestinal stromal tumor

Gastrointestinal stromal tumor (GIST) er en kreftform som oppstår i mage-tarmkanalen. Den tilhører krefttypen sarkomer, som forekommer i kroppens binde- og støttevev (2). GIST utvikles fra interstitielle Cajal-celler som fungerer som «pacemakere» og regulerer de rytmiske muskelbevegelsene i fordøyelsessystemet. Flertallet av svulster er lokalisert i magesekken (67,3 %), etterfulgt av tynntarmen (15,4 %), mesenteriet (5,8 %), endetarm og tykktarm (5,8 %), spiserøret (3,8 %) og eggstokkene (1,9 %). Gastrointestinal blødning er det vanligste symptomet av GIST. Andre symptomer kan inkludere tarmobstruksjon, magesmerter, perforasjon eller en palpabel bekkenmasse. Ved symptomer eller funn av en asymptomatisk masse diagnostiseres GIST vanligvis ved hjelp av CT, MR, PET-skanning, endoskopi eller endoskopisk ultralyd. Det primære metastaseområdet er leveren (3).

GIST oppstår vanligvis som følge av genetiske mutasjoner i KIT- og PDGFRA genet. Mutasjonene gir konstant aktivering av signalveier som fører til uhemmet tumorvekst.

Prognosen varierer avhengig av svulstens størrelse, mitotisk rate, lokalisering og mutasjonsstatus. Generelt anses svulster som er mindre enn 2 cm å ha lav risiko for metastaser, mens større svulster innebærer høyere risiko spesielt dersom de har en høyere mitotisk rate (3). I henhold til den modifiserte NIH-klassifikasjonen hadde 24,9 % av pasientene som ble diagnostisert med GIST i perioden 2021-2023 en høyrisiko sykdom ved diagnosetidspunktet, noe som innebærer høy sannsynlighet for å utvikle metastatisk sykdom (4).

Median overlevelse ved metastatisk GIST er over 6 år (4). Det finnes begrenset data om prognosen for pasienter med avansert GIST der sykdommen har progrediert etter tredjelinjebehandling. En studie har rapportert en median totaloverlevelse (OS) på 10,6 måneder hos pasienter som har progrediert etter tredjelinjebehandling (5).

I 2023 ble 167 nye tilfeller av GIST rapportert til kreftregistrert (4). Median alder ved diagnose er ca. 65 år, og kjønnsfordelingen er lik (2). Mellom 2021 og 2023 hadde 6,9 % av pasientene med GIST i Norge metastatisk sykdom ved diagnosetidspunktet (4). Forventet pasientpopulasjon som kvalifiserer

for behandling med ripretinib, anslås å være omtrent 20 pasienter per år, ifølge medisinske fagekspertene som DMP har konferert.

1.3 Behandling av avansert GIST i norsk klinisk praksis

Retningslinjer for behandling av pasienter med avansert GIST er beskrevet i nasjonalt handlingsprogram for sarkomer (2). Livslang behandling med TKI er standardbehandlingen, og over 90 % av pasientene med svulster som har mutasjoner i KIT eller PDGFRA opplever effekt av førstelinjebehandling med imatinib. Den anbefalte dosen er 400 mg én gang daglig. Behandling med imatinib bør fortsette livslangt eller til sykdomsprogresjon oppstår (2).

Ervervet resistens mot imatinib oppstår ved en median behandlingstid på mindre enn 2 år (3). Ved progresjon under behandling med imatinib kan lokalbehandling som kirurgi, radiofrekvensablasjon (RFA) eller strålebehandling vurderes hvis progresjonen er lokal og begrenset. Hvis det er behov for å endre medikamentell behandling, kan en doseøkning av imatinib til 800 mg én gang daglig være et alternativ, spesielt hvis pasienten har få bivirkninger ved standard dose. Anbefalt andrelinje- og tredje linjebehandling er henholdsvis sunitinib og regorafenib (2).

Når sykdommen progredierer etter tredje linje finnes det flere strategier som vurderes i norsk klinisk praksis. Hovedregelen er at pasienten alltid fortsetter med aktiv TKI-behandling, selv ved progresjon i tredje linje, fordi det er vist at fortsatt behandling med en TKI etter progresjon kan forsinke videre sykdomsutvikling (6).

Ifølge de medisinske fagekspertene rekruttert til oppdraget, vil ca. 10 % av pasientene fortsette med regorafenib-behandling, selv etter radiologisk progresjon. Dette kan være aktuelt i tilfeller der pasienten fortsatt har en viss klinisk nytte av behandlingen, for eksempel ved stabil symptomkontroll. Omtrent 50 % av pasientene som opplever sykdomsprogresjon etter tredje linjebehandling med regorafenib, vil få behandling med en TKI som ikke er godkjent for behandling av GIST («off-label»), som for eksempel pazopanib og kabozantinib. Re-behandling med imatinib er en annen strategi som brukes i norsk klinisk praksis etter progresjon i tredje linje. Omtrent 25 % av pasientene får re-behandling med imatinib, spesielt de som tidligere har hatt god respons og tolerert behandling godt. Det er publisert en studie som retrospektivt undersøkte effekten av å gjeninnføre imatinib etter progresjon på imatinib, sunitinib og regorafenib (6). Studien inkluderte 71 pasienter og viste at noen pasienter kan oppnå stabil sykdom og forlenget overlevelse ved re-behandling. Median tid til progresjon (TTP) var 5,4 måneder og total overlevelse (OS) var 10,6 måneder. Forfatterne mener at disse resultatene indikerer at enkelte kreftceller fortsatt kan være følsomme for imatinib, selv etter at resistens har utviklet seg i deler av tumorpopulasjonen (5). Omtrent 15 % av pasientene, spesielt de som er i dårlig allmenntilstand, mottar ingen aktiv behandling med TKI etter tredje linje, ifølge fagekspertene. I stedet får disse pasientene kun støttende behandling, som kan inkludere ulike legemidler som smertestillende, kvalmestillende, angstdempende og antibiotika, avhengig av pasientens behov.

1.4 Forventet plassering av ripretinib i behandlingsalgoritmen

I henhold til godkjent indikasjon er ripretinib indisert for behandling av voksne pasienter med avansert GIST som tidligere har fått behandling med tre eller flere kinasehemmere, inkludert imatinib. Metoden vil derfor være aktuell som fjerdelinjebehandling.

De medisinske fagekspertene antar at innføring av ripretinib vil erstatte de ulike strategiene som i dag benyttes etter progresjon i tredje linje. Dette inkluderer videre behandling med regorafenib, re-behandling med imatinib og bruk av off-label TKI.

Fagekspertene mener det er en sannsynlighet for at ripretinib vil gis kontinuerlig, enten til død eller så lenge behandlingen tolereres. Ved videre sykdomsprogresjon under behandling med ripretinib, kan det være mindre aktuelt å starte andre TKI-er. På dette stadiet vil pasientene ofte ha dårlig allmenntilstand, og sannsynligheten for respons på ytterligere TKI-behandling er lav.

DMPs konklusjon om komparator

DMP vurderer at fortsatt behandling med regorafenib, re-behandling med imatinib, og behandling med off-label tyrosinkinasehemmere er relevante komparatorer for omtrent 85 % av pasientpopulasjonen i Norge. Denne vurderingen støttes av de rekrutterte fagekspertene, som påpeker at majoriteten av pasientene vil fortsette med en TKI, i tråd med de norske behandlingsretningslinjene. Placebo anses som en relevant komparator for kun et mindretall av pasientene i Norge, 15 %.

2. Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

Deciphera Pharmaceuticals har gjennomført systematiske litteratursøk (SLR) i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er tilstrekkelig dokumentert. Litteratursøket ble gjennomført i april 2024. Ingen relevante studier utover INVICTUS ble identifisert av Deciphera.

Det systematiske litteratursøket som er gjennomført av Deciphera følger en strukturert tilnærming basert på PICO-kriteriene. Litteratursøket er generelt robust og følger standard praksis, men det er flere metodologiske begrensninger i SLR-en som kan påvirke fullstendigheten av resultatene ettersom den ikke fanger opp alle studier som kan være relevante for denne metodevurderingen. En sentral utfordring i dette tilfellet er eksklusjon av studier som ikke inkluderer ripretinib som intervensjon, samt eksklusjon av retrospektive studier, og ukontrollerte studier. Dette har resultert i at enkelte studier som kan være relevante for norsk klinisk praksis ikke ble inkludert i SLR-en. For eksempel er studien som dokumenterer re-behandling med imatinib etter minst tre tidligere TKI (5) ikke fanget opp i litteratursøket. DMP vurderer denne studien som relevant for denne metodevurdering ettersom den belyser et behandlingsalternativ som brukes i norsk klinisk praksis.

Selv om RCT-er og prospektive studier gir høy kvalitet på evidens, kan retrospektive studier vurderes som et supplement der det er relevant for å gi et mer helhetlig bilde av behandlingslandskapet. Dette er særlig relevant når tilgjengelige studiedata er begrenset, og det er nødvendig å inkludere all relevant evidens for å gi en bedre oversikt over behandlingsalternativene som er relevant i norsk klinisk praksis.

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen (1, 7).

INVICTUS	
Studie ID	NCT03353753
Design	Dobbelblindet randomisert, placebokontrollert fase III studie
Studielokasjon	Global, 29 spesialiserte sykehus i 12 land i Nord-Amerika, Europa og Asia
Populasjon	Voksne pasienter med avansert GIST etter behandling med eller intoleranse mot minst tre TKI-er (imatinib, sunitinib, regorafenib), og med en ECOG- ytelsesstatus på 0 til 2. N=129 (ripretinib n=85, placebo n=44). Randomiseringen ble stratifisert etter hvor mange behandlinger pasientene hadde mottatt tidligere (3 vs. 4+) og deres ECOG-status (0 vs. 1-2).
Intervensjon	<u>Blindet fase:</u> Ripretinib 150 mg en gang daglig + BSC, inntil sykdomsprogresjon, alvorlig bivirkninger, eller tilbaketrekking av samtykke.

	<u>Åpen fase:</u> Studien inkluderte en åpen fase der pasienter med sykdomsprogresjon i den blinde fasen (bekreftet av en uavhengig sentral komité, BICR) ble avblindet og fikk muligheten til å øke dosen av ripretinib til 150 mg to ganger daglig.
Komparator	<u>Blindet fase:</u> Placebo + BSC, inntil sykdomsprogresjon, alvorlig bivirkninger, eller tilbaketrekking av samtykke <u>Åpen fase:</u> Mulighet for å bytte til aktiv behandling med ripretinib 150 mg en gang daglig, ved sykdomsprogresjon vurdert av BICR. I tillegg, fikk pasienter som byttet til aktiv behandling og senere utviklet progressiv sykdom muligheten for doseøkning av ripretinib til 150 mg to ganger daglig.
Primært endepunkt	Progresjonsfri overlevelse (PFS), definert som perioden fra randomisering til dokumentert progrediert sykdom eller død av hvilken som helst årsak, vurdert i henhold til mRECIST 1.1 av BICR.
Viktige sekundære endepunkter	- Objektiv responsrate (ORR), definert som bekreftet komplett respons og partiell respons, vurdert av BICR. - Total overlevelse (OS), intervallet mellom randomiseringsdato og datoen for død av hvilken som helst årsak. - Tid til progresjon (TTP), intervallet mellom randomiseringsdato og den tidligste dokumenterte indikasjonen på progressiv sykdom basert på uavhengig radiologisk vurdering. - Progresjonsfri overlevelse basert på undersøkervurdering (intervallet mellom randomiseringsdato og den tidligste dokumenterte indikasjonen på progressiv sykdom basert på undersøkervurdering eller død av hvilken som helst årsak). - Tid til beste respons - Livskvalitet (HRQoL), basert på generiske (EQ-VAS fra EQ-5D-5L) og sykdomsspesifikke måleinstrumenter (EORTC-QLQ-C30). - Sikkerhet
Observasjonstid	27.02.2018 – 31.05.2022 Ved det første datakuttet (31. mai 2019) var median oppfølgingstid i den dobbeltblinde perioden 6,3 måneder (IQR 3,2–8,2) for ripretinib-gruppen og 1,6 måneder (1,1–2,7) for placebo-gruppen.
Datakutt	Datakutt (primæranalyse): 31. mai 2019 Ytterligere oppfølgingsdatakutt: 10.08.2020 og 15.01.2021 Studiens slutt: 11.05.2022 Den innsendte helseøkonomiske modellen er basert på datakuttet per 15. januar 2021.
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja, pivotal studie

DMPs vurdering

Studien INVICTUS ligger til grunn for markedsføringstillatelsen av ripretinib, og er en randomisert fase III-studie vurdert av EMA.

Studien danner grunnlag for vurdering av ripretinib i foreliggende metode. Imidlertid inneholder den flere metodologiske utfordringer:

- **Komparatorvalg:** Placebo ble benyttet som komparator i den blindede fasen av studien, noe som DMP mener ikke reflekterer forholdene i norsk klinisk praksis.
- **Doseeskalering:** [REDACTED] pasienter i intervensjonsarmen fikk en doseøkning til 150 mg ripretinib to ganger daglig. Dette avviker fra anbefalt dosering i preparatomtalen, men antas likevel å være relevant i norsk klinisk praksis.
- **Behandlingsbytte:** Pasienter i placeboarmen hadde mulighet til å bytte til behandling med ripretinib ved sykdomsprogresjon, såkalt «cross-over» i studien. Dette sikret at pasienter i placeboarmen fikk tilgang til aktiv behandling ved progresjon, men introduserer en utfordring i vurderingen av effektestimaterne.
- **Pasientantall:** Studien hadde et relativt begrenset antall deltakere (85 i intervensjonsarmen og 44 i komparatorarmen), noe som gir økt usikkerhet i effektestimaterne og framskrivning av resultatene.

Disse forholdene påvirker studiens overførbarhet til norsk klinisk praksis, men i fravær av bedre tilgjengelige studiedata vil den inngå i metodevurderingen. Disse utfordringene og studiens overførbarhet til norske forhold vurderes nærmere i kapittel 3.

3. Analysemetode og PICO

3.1 Problemstilling

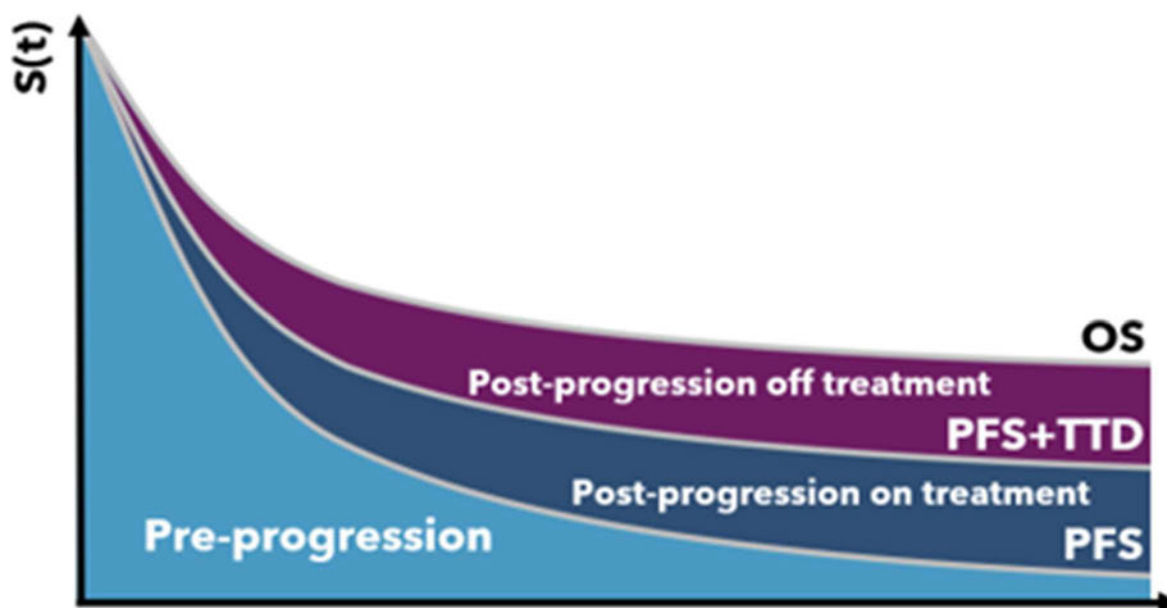
For å estimere kostnadseffektiviteten av ripretinib, har Deciphera levert en kostnad-per-QALY analyse hvor ripretinib + BSC sammenlignes med BSC for behandling av pasienter med GIST etter minst tre tidligere behandlingslinjer. Resultatene fra analysen skal belyse prioriteringskriteriene nytte og ressursbruk, og ligger til grunn for beregningen av alvorlighet av GIST.

3.2 Helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske analysen er en modell av typen partitioned survival model (PSM). Modellen er ulik for pasienter i intervensjonsarmen og komparatorarmen.

Modellen (Figur 2 og Figur 3) består av fem helsetilstander som representerer ulike sykdomsstadier ved GIST:

- **Pre-progresjon (PFS):** I dette stadiet har pasienten progrediert i 3. linjebehandling og starter behandling med enten ripretinib + BSC eller kun BSC. Alle pasientene starter i denne helsetilstanden
- **Progrediert sykdom på behandling (PD on):** I dette stadiet har pasienter progrediert, men mottar fremdeles behandling med ripretinib. Det er kun pasienter i intervensjonsarmen som kan være i denne helsetilstanden.
- **Progrediert sykdom av behandling (PD off):** I dette stadiet har pasienter progrediert sykdom og har avsluttet behandling med ripretinib, men står fremdeles på støttebehandling (BSC). Kun pasienter i intervensjonsarmen kan være i denne helsetilstanden.
- **Progrediert sykdom kun støttebehandling (PD BSC):** Pasienter som kun mottar støttebehandling, og som har progrediert. Det er kun pasienter i komparatorarmen som kan være i denne helsetilstanden.
- **Død:** Absorberende helsetilstand som gjelder for både pasienter som har fått ripretinib + BSC og kun BSC.



Figur 2. Modellstruktur intervensjonsarm, kilde: Deciphera.

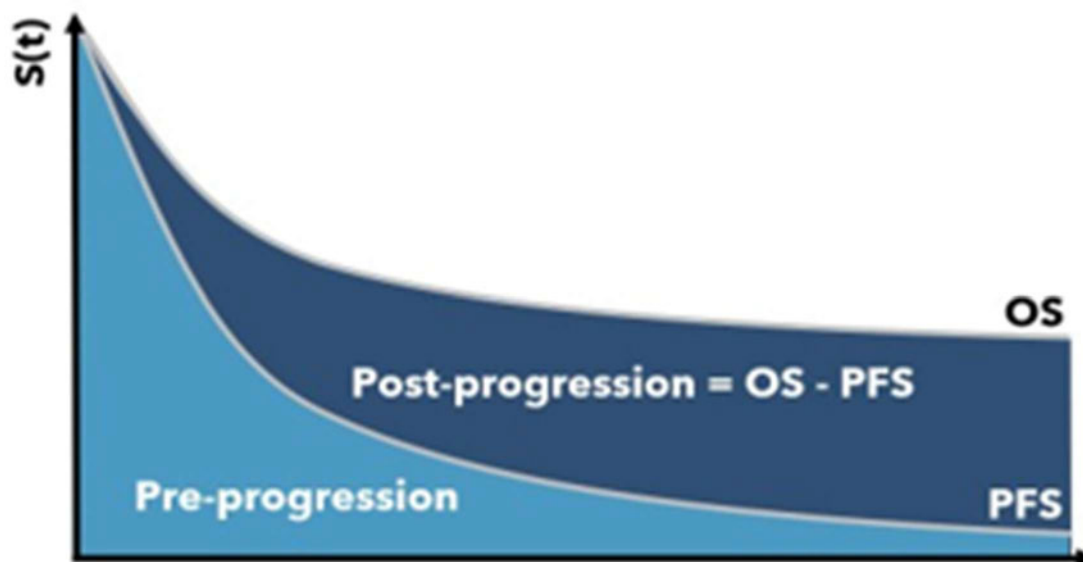
I intervensjonsarmen ble PD delt i to for å inkludere effekten av behandling etter sykdomsprogresjon. Følgende formel (der OS er totaloverlevelse) er benyttet for å beregne kumulativ sannsynlighet for overlevelse, der $P(\text{PFS})$ står for sannsynligheten for å være i progresjonsfri helsetilstand og $P(\text{OS})$ står for sannsynligheten for å være i live:

$$\text{PF} = P(\text{PFS})$$

$$\text{PDon} = P(\text{PFS} + \text{TTD}) - P(\text{PFS})$$

$$\text{PDoff} = P(\text{OS}) - P(\text{PFS} + \text{TTD})$$

$$\text{Død} = 1 - P(\text{OS})$$



Figur 3. Modellstruktur komparatorarm, kilde: Deciphera.

I komparatorarmen er det ingen inndeling av PD:

$$\text{PF} = P(\text{PFS})$$

$$\text{PD} = P(\text{OS}) - P(\text{PFS})$$

$$\text{Død} = 1 - P(\text{OS})$$

Tabell 4. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen.

Tema	Beskrivelse
Modelltype	Partitioned survival model
Halvsykluskorrigerings	Ja
Sykluslengde	28 dager
Diskonteringsrate	4 % for både helsegevinster og kostnader i hele modellens tidshorisont
Perspektiv	Begrenset samfunnsperspektiv
Tidshorisont	40 år

I den helseøkonomiske modellen inngår effektdata fra INVICTUS. Behandlingsvarighet og de kliniske effektdataene for OS, PFS og TTD er framskrevet med parametriske forløpsdatakurver uavhengig av hverandre for å estimere relevante kostnader og andel pasienter i helsestadiene «PFS», «PD on», «PD off» og «død» gjennom modellens tidshorisont. Framskrivning av TTD brukes for å informere om andel progredierte pasienter som fremdeles får behandling i intervensjonsarmen.

Følgende parametriske kurver er tilgjengelig i modellen:

- Eksponentiell
- Weibull
- Gompertz
- Log-logistic
- Log-normal
- Generalised Gamma

Deciphera sin generelle metode for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata til Kaplan-Meierdataene fra INVICTUS, sett opp mot DMPs retningslinjer, er vist i Appendiks 1.

Pasienter i komparatorarmen fikk ved progresjon mulighet til å bytte over til ripretinib. ■ av 44 pasienter byttet behandling. Resultatene for OS i ITT analysen ble derfor vurdert av Deciphera til å være uriktige å bruke, siden majoriteten av pasientene i komparatorarmen mottok ripretinib. Deciphera har forsøkt å justere for effektbidraget av ripretinib til komparatorarmen og har benyttet en «standard two-stage-crossover adjustment modell».

DMPs vurdering

DMP vurderer at modellstrukturen i den innsendte helseøkonomiske modellen kan være egnet for å analysere sykdoms- og behandlingsforløpet. Det er imidlertid problematisk å bruke noen av inputdataene i modellen for å belyse kostnadseffektiviteten av ripretinib, for pasienter med GIST. Vurderingene og endringene DMP gjør forklares i de neste kapitlene.

Analyseperspektivet, diskonteringsraten og halvsykluskorrigerings er i tråd med DMPs retningslinjer. Sykluslengde og tidshorisonten er rimelig. Deciphera har i innsendelsen levert tilstrekkelig med dokumentasjon til å kunne vurdere modellen videre med hensyn til framskrivning av relevante effektendepunkter.

DMP kan selv endre viktige parametere i modellen og velge ulike framskrivningsmuligheter. DMP har bedt Deciphera om statistiske tester og plott for den ujusterte komparatorarmen, og dette har blitt levert i etterkant.

Deciphera har valgt å dele helsestadiet «PD» i intervensjonsarmen i to for å inkludere mulig helsegevinst ved å stå på behandling etter progresjon. Inndelingen følger TTD kurven siden pasienter behandles utover progresjonsfri tilstand, slik at PFS og TTD informerer helsestadiet «PD on». Deling av helsestadiet påvirker hovedsakelig QALY, som diskuteres i kapittel 3.6.3. Kostnadssiden blir ikke direkte påvirket siden behandlingskostnadene (og ressursbruk knyttet til behandling) uansett følger TTD kurven. Samtidig muliggjør deling av helsestadiet analyser med ulike antagelser før og etter sykdomsprogresjon, for eksempel ulik sammensetning og dose av legemidler.

En grunnleggende forutsetning i modellen er at ingen aktiv behandling, kun BSC, brukes som komparator. Det stemmer ikke overens med norsk klinisk praksis, og vil bli diskutert nærmere i de neste kapitlene.

DMPs konklusjon om helseøkonomisk modell

DMP godtar den innsendte modellen, men gjør endringer i forutsetningene for analysen.

3.3 Pasientpopulasjon

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Studiepopulasjonen i INVICTUS samsvarer med den godkjente indikasjonen for ripretinib. En oversikt over baseline-karakteristika for studiepopulasjonen, fordelt på intervensjons- og kontrollarmen, er presentert i Tabell 5.

Tabell 5. baseline-karakteristikker for pasienter i INVICTUS-studien fordelt på studiearm (INVICTUS, ITT-populasjon (1)).

Karakteristika	Ripretinib (n=85)	Placebo (n=44)
Median alder (område)	59 (29–82)	65 (33–83)
Fordeling, n (%)		
18-64	57 (67 %)	22 (50 %)
65-74	20 (24 %)	12 (27 %)
≥ 75	8 (9 %)	10 (23 %)
Kjønn, n (%)		
Mann	47 (55 %)	26 (59 %)
Kvinne	38 (45 %)	18 (41 %)
Etnisitet/Rase, n (%)		
Hvite	64 (75 %)	33 (75 %)
Ikke-hvite	13 (15 %)	7 (16 %)
Ikke spesifisert	8 (9 %)	4 (9 %)
Geografisk region, n (%)		
USA	40 (47 %)	20 (46 %)
Ikke-USA	45 (53 %)	24 (55 %)
Antall tidligere behandlinger, n (%)		
3	54 (64 %)	27 (61 %)
4-7	31 (36 %)	17 (39 %)
ECOG-funksjonstatus, n (%)		
0	37 (44 %)	17 (39 %)
1 eller 2	48 (56 %)	27 (61 %)
Primært tumorområde, n (%)		
Magesekk	40 (47 %)	18 (41 %)
Jejunum eller ileum	20 (24 %)	8 (18 %)
Mesenterisk eller omental	6 (7 %)	6 (14 %)
Annen	7 (8 %)	4 (9 %)
Duodenum	2 (2 %)	8 (18 %)
Kolon eller rektum	9 (11 %)	0
Ukjent	1 (1 %)	0
Summen av lengste diameetre av mållesjoner (mm)*, median (område)	123 (28-495)	142 (17-412)
Primær mutasjon, n (%)		
KIT ekson 19	14 (17 %)	6 (14 %)
KIT ekson 11	47 (55 %)	28 (64 %)
Annen KIT	2 (2 %)	2 (5 %)
PDGFRA	3 (4 %)	0
KIT og PDGFRA villtype	7 (8 %)	3 (7 %)
Ikke tilgjengelig/ikke fullført†	12 (14 %)	5 (11 %)

*Uavhengig evaluering. † Svulstvev analysert for mutasjoner ved baseline, men analysen mislyktes (ikke tilgjengelig) eller biopsi gjennomført i henhold til protokollen, men prøven ble ikke mottatt for analyse (ikke utført).

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell

Pasientpopulasjonen i den helseøkonomiske modellen er basert på populasjonen i INVICTUS. Det vil si pasienter med avansert GIST tidligere behandlet med minst tre TKI-er inkludert imatinib. Pasientkarakteristika inkludert i den helseøkonomiske analysen er vist i Tabell 6.

Tabell 6. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.

Variabel	Inputvariabel	Kilde
Startalder (år)	60,1 år	Gjennomsnitt INVICTUS
Andel kvinner (%)	43,4 %	INVICTUS

3.3.3 Norsk klinisk praksis

De rekrutterte medisinske fagekspertene bekrefter at pasientkarakteristika i INVICTUS samsvarer godt med pasientene som vanligvis observeres i norsk klinisk praksis. Den forventede alderen for pasienter i Norge tilsvarer gjennomsnittsalder i studien, og er representativ for målgruppen som behandles med ripretinib i fjerdelinje.

3.3.4 DMPs vurdering

Pasientkarakteristika i INVICTUS var generelt godt balansert mellom de to studiearmene, med unntak av alder, der medianalderen var 59 år i intervensjonsarmen, mens den var 65 år i kontrollarmen. Forskjellen er særlig markant for pasienter over 75 år, hvor 9 % av pasientene i intervensjonsarmen var 75 år eller eldre, sammenlignet med 23 % i komparatorarmen. Siden studien inkluderer et relativt lavt antall pasienter, er det ikke uventet at det oppstår noe skjevhet i fordelingen av pasientene i de to studiearmene. Denne ubalansen i alderssammensetningen kan potensielt ha påvirket resultatene for OS. Eldre pasienter har ofte en høyere komorbiditetsbyrde og kan være mer sårbare for sykdomsprogresjon (8). Deciphera har ikke diskutert hvorvidt denne aldersforskjellen kan ha påvirket studieresultatene.

Når det gjelder overførbarheten til norsk klinisk praksis, vurderes pasientpopulasjonen i INVICTUS som representativ for norske pasienter med avansert GIST i fjerdelinje. Rekrutterte medisinske fagekspertene bekrefter at karakteristikkene til studiedeltakerne samsvarer med det man typisk vil forvente i norsk klinisk praksis.

DMPs konklusjon om pasientpopulasjon

DMP legger i den helseøkonomiske analysen til grunn de samme variablene for pasientpopulasjonen som i Decipheras grunnanalyse.

3.4 Intervensjon

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabellen under beskriver behandling med ripretinib i INVICTUS, helseøkonomisk modell og norsk klinisk praksis.

Tabell 7. Karakteristikk ved intervensjon (Kilde: Deciphera, (3, 9)).

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Dosering	Ripretinib 150 mg én gang daglig, med mulighet for økning til 150 mg to ganger daglig ved sykdomsprogresjon, noe som ble gjort hos ■■■ av pasientene i intervensjonsarmen. I tillegg til ripretinib fikk pasientene BSC, se .	150 mg én gang daglig, i tillegg til BSC. Eventuelle effektbidrag av doseeskaleringsen av ripretinib til 150 mg to ganger daglig inngår i effektestimaterne i den innsendte helseøkonomiske modellen, men de tilhørende økte legemiddelkostnadene er ikke inkludert i modellen.	Det antas at ripretinib vil doseres i henhold til preparatomtalen, dvs. 150 mg en gang daglig. Norsk medisinske fageksperter utelukker ikke at doseøkning til 150 mg to ganger daglig kan forekomme, slik det ble gjort i INVICTUS. BSC brukes også i norsk klinisk praksis, i samsvar med den kliniske dokumentasjonen.
Administrasjonsform	Oralt	Oralt	Oralt
Behandlingsvarighet	Median TTD ■■■ måneder	Følger TTD kurven som er basert på INVICTUS	Behandlingen bør fortsette så lenge pasienten har utbytte av behandlingen eller inntil uakseptabel toksisitet
Median relativ doseintensitet (%)	100 % (IQR 98.1 - 100.0)	96,5 % (Gjennomsnitt INVICTUS)	Ukjent
Premedisinering og/eller samtidig behandling	BSC (Se for en oversikt over støttebehandlings-legemidlene).	BSC	BSC
Påfølgende behandling	Ingen påfølgende behandling angitt	Ingen påfølgende behandling angitt	Norske retningslinjer anbefaler at pasienter skal fortsette med en TKI til tross for progresjon.

I INVICTUS fikk pasientene i både intervensjons- og kontrollarmen støttebehandling (BSC) i tillegg til studielegemidlet. BSC omfatter behandlinger som brukes for å håndtere ulike symptomer pasientene kan oppleve. Tabell 8 viser en oversikt over legemidlene som var inkludert i BSC i den innsendte dokumentasjonen. De medisinske fageksperter bekrefter at BSC i innsendt dokumentasjon samsvarer med støttebehandlingen som brukes i norsk klinisk praksis.

Tabell 8. Oversikt over legemidlene som brukes i BSC.

Terapeutisk område	Legemiddel
Smertelindring	Ibuprofen
	Paracetamol
	Oksykodon
	Fentanyl
	Morfin
Antibiotika	Amoksisicillin
	Ciprofloksacin
Lindring av symptomer i mage-tarm kanalen (kvalme og oppkast, forstoppelse, diaré osv.)	Esomeprazol
	Makrogol
	Bisakodyl
	Metoklopramid
	Kaliumklorid
	Loperamid
	Ondansetron
	Natriumklorid
Angstdempende	Diazepam
Andre	Levotyrosin
	Vitamin D

3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen

Deciphera har framskrevet behandlingsvarighet med ripretinib i den helseøkonomiske modellen basert på observert behandlingsvarighet i INVICTUS. Pasienter som står på behandling kan enten befinne seg i helsestadiet «PFS» eller «PD on», hvor sistnevnte stadium inkluderer pasienter som ble behandlet med ripretinib etter progresjon. Pasienter som avslutter behandling, går over i helsestadiet «PD off» hvor det antas at pasientene står uten behandling utover BSC. Begrunnelsen til Deciphera for å dele opp helsestadiet for progrediert sykdom avhengig av om pasienten fortsatt mottar ripretinib eller ikke, er at progresjon måles radiologisk, mens pasienter kan oppleve at progresjonen ikke er symptomatisk. Livskvaliteten kan dermed være høyere i «PD on» enn «PD off» ifølge Deciphera. Livskvalitet diskuteres nærmere i kapittel 3.6.3.

Figur 4 viser komposittendepunktet PFS+TTD og de ulike modellene for framskrivning. Deciphera har valgt å implementere behandlingsvarighet i den helseøkonomiske modellen som et kompositt av PFS og TTD fordi behandling med ripretinib også ble gitt etter radiologisk progresjon. Slik blir det mulig å definere helsestadiene «PD on» og «PD off». PFS+TTD kurven viser noe lengre tid på behandling enn TTD kurven alene.

Ved datakutt 15. januar 2021 hadde alle pasientene avsluttet behandlingen med ripretinib. Tabell 9 viser hvilke undersøkelser Deciphera har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av behandlingsvarighet (PFS+TTD) for ripretinib utover den observerte studieperioden.

Tabell 9. Framskrivning av PFS + behandlingsvarighet av ripretinib i Deciphera sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).

Deciphera sin analyse	
Grunnanalyse	Kompositt endepunkt av PFS og TTD. Modellert uavhengig med fullparametrisering av KM-data ved bruk av log-logistisk funksjon
Kurvevalg basert på:	
Vurdering av ekstrapolering	Log-logistisk modell ble valgt etter en vurdering av visuell og statistisk tilpasning basert på AIC/BIC, se Figur 4.

Pasienter som progredierte i intervensjonsarmen, fikk tilbud om doseeskalering med ripretinib til to ganger daglig i stedet for en gang daglig. Deciphera har på etterspørsel fra DMP lagt inn en mulighet for å inkludere doseeskalering i helsestadiet «PD on», for å gjenspeile INVICTUS. Doseeskalering i modellen påvirker ikke effektestimaterne, men medfører høyere kostnader.

I helsestadiet «PD off» antar Deciphera at det ikke vil være noen behandling utover BSC. På etterspørsel fra DMP har Deciphera lagt inn en mulighet for å modellere kostnader for andre legemidler, som TKI, i dette helsestadiet.

Deciphera legger til grunn at pasientene får en sammensetning av 18 ulike smertestillende, andre typer legemidler og vitamintilskudd (BSC) i tillegg til ripretinib. Se kapittel 0 for fullstendig oversikt over legemidler som inngår i BSC og kostnadene for disse. Andelen pasienter som mottar de ulike legemidlene er basert på data fra INVICTUS, og Deciphera har fått tallene validert av en norsk kliniker. I modellen mottar pasientene BSC uavhengig av progresjonsstatus og frem til død. Den gjennomsnittlige kostnaden for BSC i intervensjonsarmen er 3 643 kr.

3.4.3 DMPs vurdering

I INVICTUS ble standarddosen på 150 mg ripretinib én gang daglig, som også er den godkjente dosen i preparatomtalen, benyttet initialt. Ved sykdomsprogresjon hadde pasientene mulighet til å eskalere dosen til 150 mg to ganger daglig, og blant pasientene som fortsatt fikk ripretinib i den åpne fasen av studien, fikk [REDACTED] en doseeskalering etter radiologisk påvist sykdomsprogresjon. Denne doseeskaleringen er ikke godkjent av EMA. EMA utelukker ikke at doseeskaleringen kan ha en effekt, men på grunn av studiedesignet i INVICTUS, er det ikke mulig å isolere denne effekten. Ifølge EMA er det en svakhet ved dataene for doseeskaleringen at det ikke finnes en randomisert kontrollgruppe som utfallet kan sammenlignes med.

Overlevelsesgevinsten som er observert i INVICTUS er basert på doseskalering for en stor andel av pasientene. Hvorvidt tilsvarende resultater ville blitt oppnådd uten denne doseeskaleringen, er ukjent. Den ene medisinske fageksperten rekruttert til oppdraget mener at doseeskaleringen antagelig ikke påvirker den observerte effekten. Fagekspertene utelukker imidlertid ikke at doseeskalering ved progresjon vil forsøkes i norsk klinisk praksis, i samsvar med studiens protokoll. DMP vurderer at den helseøkonomiske analysen må reflektere den intervensjonen som faktisk ble undersøkt i studien (intern validitet), særlig når det ikke kan utelukkes at doseeskaleringen også benyttes i norsk klinisk praksis (ekstern validitet). Dette kan ha betydelig innvirkning på legemiddelkostnadene knyttet til ripretinib. DMP har derfor valgt å modellere med mulighet for doseeskalering. Andelen pasienter som får doseeskalering er satt til [REDACTED] basert på tall fra INVICTUS.

I den helseøkonomiske modellen brukes TTD sammen med PFS-data for å skille mellom helsestadiene «PD on» og «PD off». Dette muliggjør beregning av kostnader for ripretinib etter sykdomsprogresjon, siden pasientene ble behandlet utover progresjon. Det er modne data for TTD, valg av framskrivning har derfor ikke stor betydning i modellen. DMP aksepterer framskrivning av PFS+TTD med log-logistisk modell basert på Decipheras begrunnelse av visuell og statistisk tilpasning.

Deciphera har på spørsmål om påfølgende behandling i studien svart at dette kun ble etterspurt i INVICTUS ved tidspunkt for sikkerhetsoppfølging, som var 30 dager etter avsluttet studiebehandling, og at det kun ble samlet inn for en håndfull pasienter. Det foreligger med andre ord ikke gode data på påfølgende behandling i INVICTUS. Det er viktig å merke seg at andelen pasienter som faktisk vil fortsette behandling med ripretinib til død i norsk klinisk praksis vil kunne ha stor innvirkning på kostnadene. De medisinske fagekspertene mener det kan være sannsynlig at pasienter i norsk klinisk praksis ikke vil avslutte behandling med ripretinib slik det ble gjort i INVICTUS, siden det ikke finnes noen annen godkjent behandling i neste linje, og det anbefales å fortsette med TKI-behandling til tross for progresjon. Basert på overnevnte mener DMP at det er lite sannsynlig at pasienter i norsk klinisk praksis ikke vil få påfølgende behandling. Det er imidlertid noe usikkert i hvor stor grad pasientene vil bli behandlet videre med ripretinib, det vil si at de i praksis ikke avslutter behandling, og i hvor stor grad de vil bytte til behandling med andre TKI. DMP legger til grunn behandlingsvarighet med ripretinib i tråd med INVICTUS-studien.

Etterfølgende behandling antas å være andre TKI i DMPs hovedanalyse. Siden etterfølgende behandling er usikkert viser DMP en scenarioanalyse som modellerer behandling med ripretinib til død. Dette scenarioet øker IKER betraktelig. Sammensetningen av TKI i «PD off»-stadiet i hovedanalysen antas av DMP å være den samme som er vurdert av de medisinske fagekspertene å være i bruk i norsk klinisk praksis i dag (se kapittel 3.5.3).

En oversikt over behandling i intervensjonsarmen i DMPs hovedanalyse er vist i Tabell 10.

Tabell 10. DMPs fordeling av behandling i intervensjonsarmen for ulike helsestadier og median behandlingsvarighet.

Helsestadium	PFS	PD on	PD off
Aktiv behandling	100 % ripretinib 150 mg OD	████ ripretinib 150 mg OD ████ ripretinib 150 mg BID.	25 % imatinib 25 % pazopanib 25 % kabozantinib 10 % regorafenib 15 % ingen aktiv behandling
Gjennomsnittlig behandlingsvarighet, antall måneder	10	8	14

Decipheras inklusjon av støttebehandling (BSC) basert på INVICTUS synes rimelig. DMP har fått innspill fra de medisinske fagekspertene at støttebehandling antagelig vil være uavhengig av om pasienten får ripretinib, en annen TKI eller ingen aktiv behandling. DMP vurderer derfor at sammensetning av BSC ikke bør være forskjellig i de to behandlingsarmene. BSC vil dermed ikke påvirke analyseresultatet nevneverdig, og DMP har derfor ikke validert sammensetningen og doseringen av BSC mer nøye.

DMPs konklusjon om intervensjon

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Deciphera, men endrer følgende:

DMP endrer dosering av ripretinib etter progresjon («PD on») til å gjenspeile INVICTUS.

DMP legger til behandling med andre TKI-er som påfølgende behandling i helsestadiet «PD off».

3.5 Komparator

3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Komparatoren i INVICTUS var placebo. Pasientene i kontrollgruppen fikk placebo én gang daglig i tillegg til BSC i 28-dagers sykluser, for å etterligne behandlingen og syklusene til ripretinib. I modellen brukes BSC som komparator.

Tabell 11. Karakteristikk ved komparatorer (Kilde: Deciphera, (9)).

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Komparator	Komparator i studien var placebo frem til progresjon. Ved progresjon fikk pasientene mulighet til å få ripretinib 150 mg én gang daglig (OD). Totalt fikk 30 av 44 pasienter (68%) ripretinib etter sykdomsprogresjon. Ved ny progresjon hadde pasientene videre mulighet til å øke dosen til 150 mg to ganger daglig (BID). Totalt fikk [REDACTED] [REDACTED] eskalert dose av ripretinib. Pasientene fikk i tillegg BSC.	Ingen behandling utover BSC	I dagens norske kliniske praksis mottar majoriteten av pasientene (85 %) aktiv behandling i form av TKI i følgende fordeling: 25 % imatinib 25 % pazopanib 25 % kabozantinib 10 % regorafenib De resterende 15 % får kun BSC.
Dosering	Placebo én gang daglig	Ingen	Individuelt og avhengig av hvilken TKI pasienten får.
Administrasjonsform	Oralt	Ingen	Oralt
Behandlingsvarighet	Placebo ble gitt frem til progresjon i studien, Median behandlingsvarighet var 6 uker (0,4 – 38,4).	Ingen	Behandlingen bør fortsette så lenge pasienten har nytte av den, eller til uakseptabel toksisitet oppstår
Relativ doseintensitet (%)	97 % (86.5–100.0)	-	-
Premedisinering og/eller samtidig behandling	BSC, med de samme legemidlene som brukes i intervensjonsarmen. Se	BSC	BSC
Påfølgende behandling	Overgang til behandling med ripretinib	BSC til død	Individuelt

3.5.2 Implementering av komparator(er) i den helseøkonomiske modellen

Deciphera legger til grunn at pasienter i komparatorarmen kun får BSC (se kapittel 3.4.2), med noe ulik andel som mottar hvert legemiddel sammenlignet med intervensjonsarmen. Totalkostnaden av BSC i komparatorarmen er 5 361 kr, som er høyere enn i intervensjonsarmen, se fullstendig oversikt i Tabell 21.

I INVICTUS ble alle pasienter avblindet ved progresjon og pasienter som mottok placebo fikk mulighet til å bytte behandling til ripretinib. [REDACTED] pasienter i komparatorarmen fikk behandling med ripretinib, mens 1 pasient ikke ble avblindet og resterende pasienter avsluttet placebobehandling i dobbelblindet behandlingsperiode. Derfor kan overlevelsen til disse pasientene være konfundert med behandling med ripretinib. I og med at de fleste pasientene i komparatorarmen mottok behandling med ripretinib etter progresjon anser Deciphera at det blir feil å bruke ITT analysen for OS i den helseøkonomiske modellen. I modellen har de derfor benyttet en «standard two-stage cross-over adjustment model» med mål om å modellere en komparatorarm hvor effektbidraget fra ripretinib er justert vekk.

3.5.3 DMPs vurdering

Ripretinib er den eneste godkjente behandlingen for avansert GIST i fjerde linje. Likevel vurderer DMP at placebo som komparator ikke er i samsvar med norsk klinisk praksis. Dette skyldes at pasienter med sykdomsprogresjon i tredje linje som hovedregel fortsetter behandlingen med en TKI. Norske medisinske fageksperter bekrefter at kun et mindretall av pasientene, rundt 15 %, står uten aktiv behandling etter progresjon i tredje linje. Derfor reflekterer komparatorarmen i studien ikke det kliniske bildet i Norge. DMP er ikke kjent med at det foreligger direkte sammenlignende studier som dokumenterer den relative effekten av ripretinib i forhold til de mest brukte komparatorene (ulike TKI) i fjerde linjebehandling.

I INVICTUS fikk pasienter i komparatorarmen mulighet til å bytte fra placebo til behandling med ripretinib ved sykdomsprogresjon (betegnet som «cross-over» i Figur 1). Hensikten var å sikre at pasientene i studien fikk tilgang til aktiv behandling ved forverring av sykdommen. En stor andel av pasientene i komparatorarmen ([REDACTED]) byttet til behandling med ripretinib.

For å håndtere effekten av behandlingsbytte på totaloverlevelse (OS), valgte Deciphera å justere for byttet fra placebo til ripretinib ved å benytte en statistisk metode (såkalt *standard two stage adjustment model*) for å forsøke å isolere effekten av ripretinib på OS sammenlignet med placebo. Dette påvirker modellering av OS og diskuteres nærmere i kapittel 3.6. Justeringen for behandlingsbytte legger til grunn at pasienter i komparatorarmen ikke får aktiv TKI-behandling etter progresjon i tredje linje. Dette reflekterer ikke de reelle forholdene i norsk klinisk praksis, hvor pasienter oftest får aktiv behandling med TKI etter tredje linje.

DMP vurderer at den ujusterte komparatorarmen fra INVICTUS gir et mer realistisk bilde av det faktiske behandlingsforløpet i dagens norske kliniske praksis enn den justerte komparatorarmen. DMP velger derfor å benytte de ujusterte dataene som inkluderer behandlingsbytte slik at den helseøkonomiske modellen gir en mer realistisk fremstilling av gevinster og økonomiske konsekvenser av en eventuell innføring av ripretinib. (Se nærmere vurderinger i kap 3.6.1)

I tråd med at placebo ikke vurderes å være relevant komparator, velger DMP også å endre den helseøkonomiske modellen med hensyn til kostnader for komparator for best mulig å gjenspeile norsk klinisk praksis. Basert på innspill fra de medisinske fagekspertene settes kostnaden til et vektet snitt av 4 TKI-er:

- Imatinib: 25 %
- Pazopanib: 25 %
- Cabozantinib: 25 %
- Regorafenib: 10 %

- Ingen aktiv behandling: 15 %

Implementering av kostnader for komparator og hvordan dette påvirker den helseøkonomiske analysen forklares videre i kapittel 0.

Som forklart i kapittel 3.4.3, vil støttebehandling antagelig være lik uavhengig av behandlingsarm. DMP har derfor ikke validert sammensetningen av BSC for komparatorarmen, men velger å sette den lik sammensetningen i intervensjonsarmen. Hovedårsaken til at totalkostnaden for BSC i Deciphera sin grunnanalyse er høyere i komparatorarmen enn i intervensjonsarmen, er en større andel av pasienter som mottar morfinsulfat. Differansen i intervensjonsarmen og komparatorarmen for dette legemiddelet er om lag den samme som for totalkostnaden av BSC.

DMPs konklusjon om komparator

DMP godtar ikke komparatoren som Deciphera har lagt til grunn, da behandling med kun BSC ikke reflekterer norsk klinisk praksis. DMP gjør derfor følgende endringer i modellen:

- Den observerte effekten i komparatorarmen justeres *ikke* for behandlingsbytte, men effekt i ujustert kontrollarm legges til grunn.
- Kostnader i komparatorarmen endres til en vektet snitt av relevante TKI-er og en andel (15 %) pasienter uten aktiv behandling.
- Kostnader for behandling med TKI modelleres fra første progresjon med antall sykluser lik gjennomsnittlig OS.
- BSC-sammensetning endres til å være lik BSC-sammensetning i intervensjonsarmen.

3.6 Kliniske utfallsmål

Relativ effekt, sikkerhet og helserelatert livskvalitet i firmas innsendte helseøkonomiske modell for ripretinib sammenlignet med placebo tar utgangspunkt i resultater for ITT populasjonen fra fase-III studien INVICTUS med justeringer som beskrevet under. Studien er presentert i Kapittel 2.

3.6.1 Relativ effekt

Datakutt for analysen av effektdata som inngår i den innsendte helseøkonomiske analysen, og som gjengis her med mindre annet er spesifisert, var 15.01.2021. Det foreligger resultater fra et senere datakutt (11.05.2022), og DMP har bedt Deciphera om at data fra dette datakuttet ble implementert i den helseøkonomiske modellen, men firma har ikke levert dette.

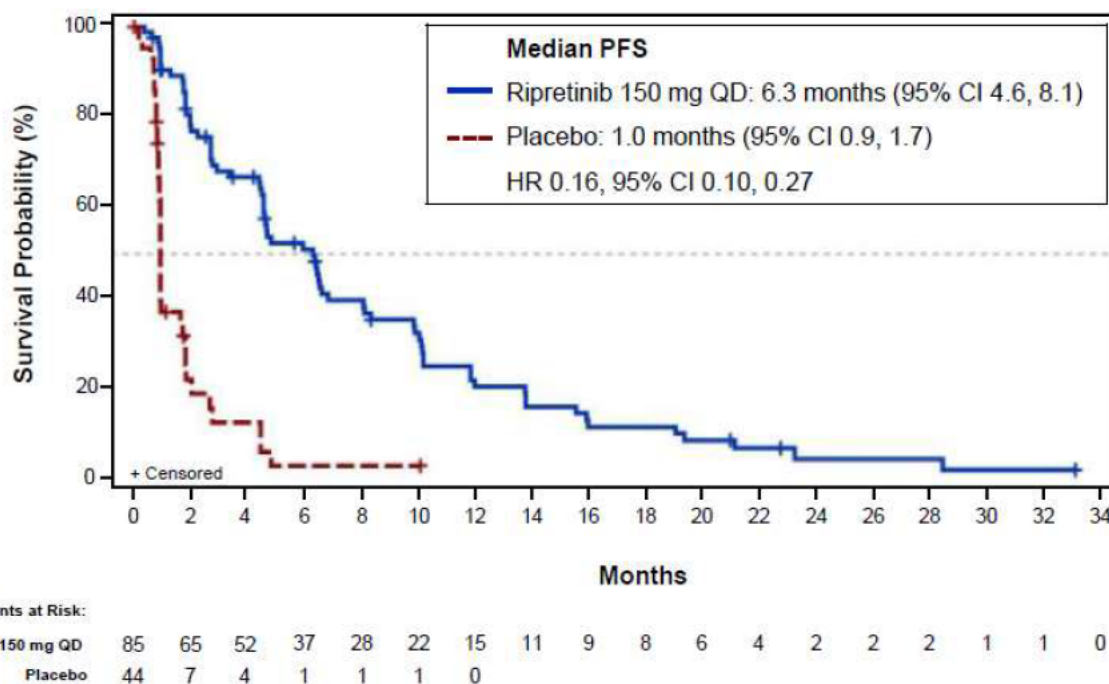
I den helseøkonomiske modellen inngår følgende utfallsmål for relativ effekt: progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS). PFS var primærendepunkt i studien, mens OS var et sekundært endepunkt, i tillegg til ORR og HRQoL. Studien var designet med en hierarkisk statistisk teststruktur i følgende rekkefølge: PFS, ORR, OS, HRQoL. Siden det ikke var statistisk forskjell i ORR mellom behandlingsarmene ved primæranalysen (9 % vs. 0 %, $p = 0,0504$), ble følgelig OS og HRQoL kun deskriptivt analysert.

Sammenhengen mellom relativ effekt i klinisk dokumentasjon og modellert relativ effekt i helseøkonomisk modell er beskrevet og vurdert for hvert av utfallsmålene under.

3.6.1.1 Progresjonsfri overlevelse (PFS)

Innsendt klinisk dokumentasjon

Ved datakutt var median PFS 6,3 måneder (95 % KI: 4,6-8,1) i ripretinib-gruppen, sammenlignet med 1,0 måned (95 % KI: 0,9-1,7) i placebo-gruppen. Risikoen for sykdomsprogresjon eller død var 84 % lavere i ripretinib-gruppen sammenlignet med placebogruppen (HR 0,16; 95% KI: 0,09 – 0,25). PFS-rate ved 6 måneder var 51,0 % for ripretinib gruppen og 3,2 % for placebogruppen.



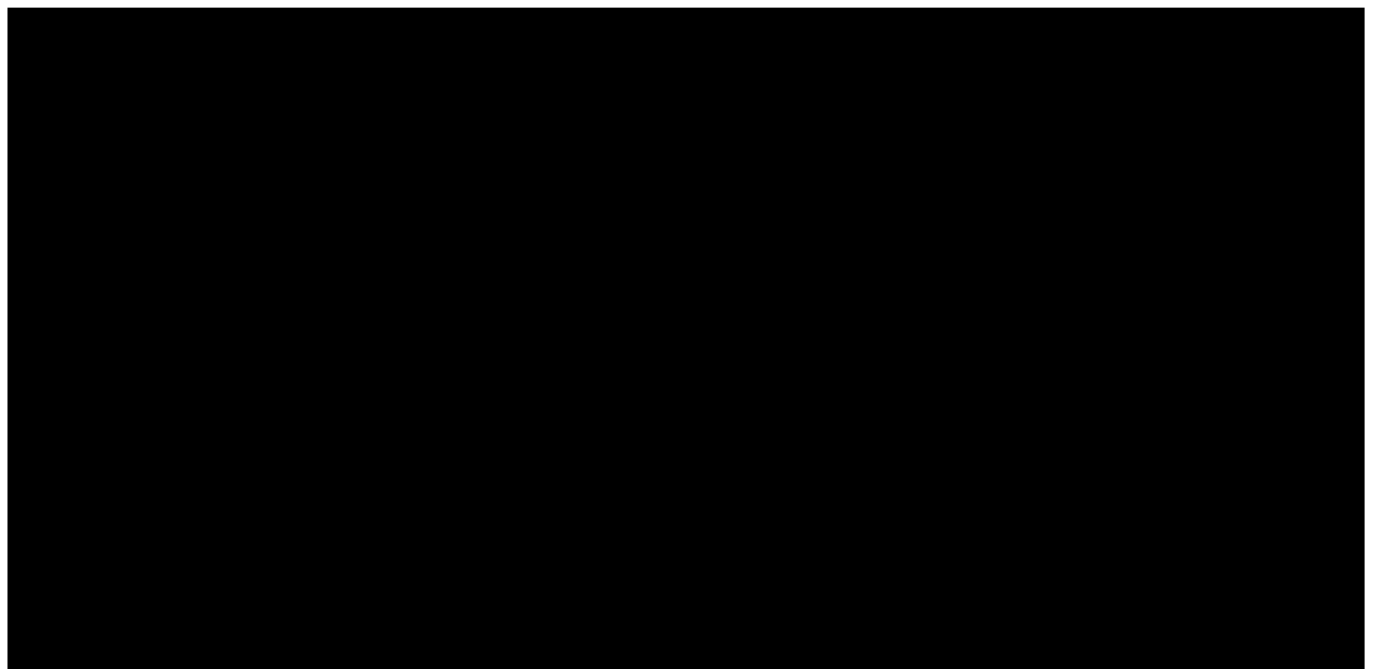
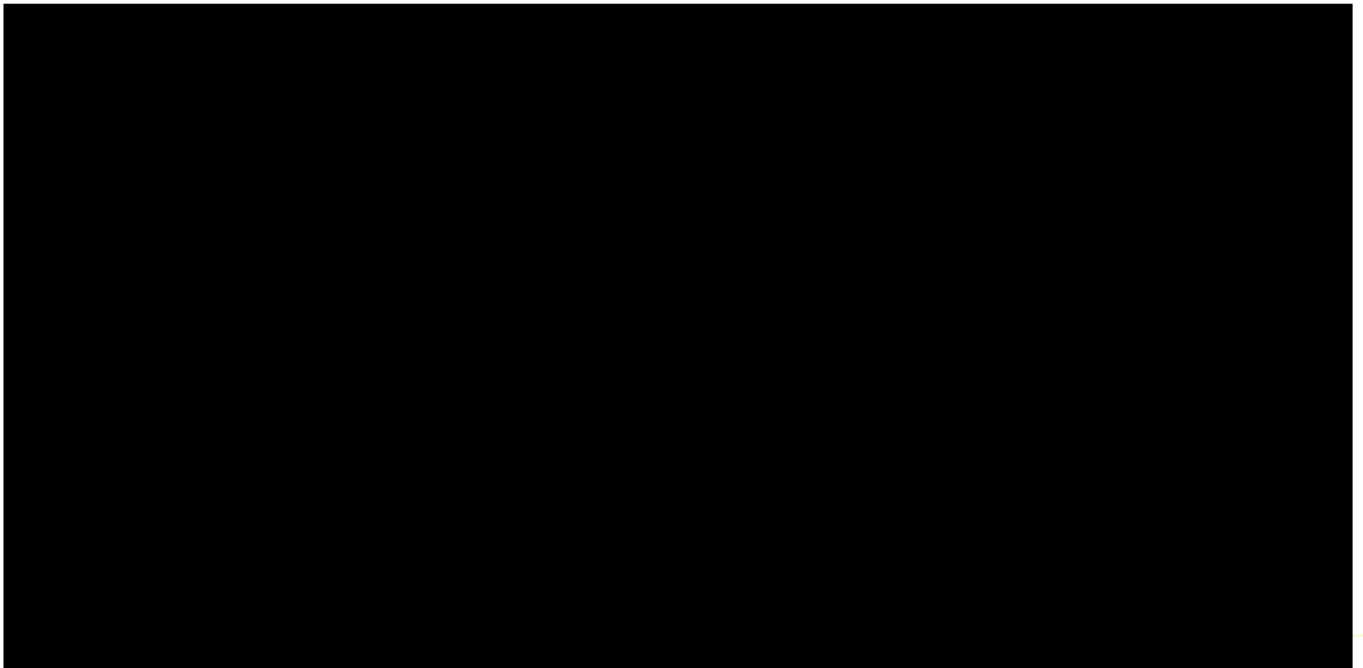
Figur 5. Kaplan-Meier kurve for PFS («survival» i figuren) (ITT-populasjon, datakutt 15. januar 2021 (kilde: innsendt dokumentasjon)).

Implementering av PFS i innsendt helseøkonomisk modell

Ved datakutt som inngår i analysen hadde 78 % og 84 % av pasientene i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen progresjon. De resterende pasientene var sensurert. Tabell 12 viser hvilke undersøkelser Deciphera har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av PFS utover den observerte studieperioden.

Tabell 12. Framskrivning av PFS i Decipheras grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).

Decipheras analyse	
Grunnanalyse	Behandlingsarmer modellert uavhengig av hverandre ved fullparametrisering av KM-data ved bruk av log-normal funksjon i begge armer.
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks 3.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om accelerated failure time (AFT) modell er passende gjennom Quantile-Quantile-plot. Plott er vist i Appendiks 3.
Vurdering av ekstrapolering	AIC, BIC og visuell inspeksjon ga grunnlag for kurvevalg



DMPs vurdering

I INVICTUS mottok pasientene i komparatorarmen ingen aktiv behandling før progresjon. Dette skiller seg fra norsk klinisk praksis, der det er anbefalt at pasienter ikke har behandlingsopphold fra TKI (se kapittel 1.3). Tiden uten aktiv behandling i komparatorarmen (median 1 måned) hadde sannsynligvis negativ effekt på sykdomsutviklingen, og fører sannsynligvis til at PFS er undervurdert i studiens komparatorarm sammenlignet med norsk klinisk praksis. Dette gjenspeiles også i Figur 7, ved at nesten alle pasientene i komparatorarmen har progrediert etter 5 sykluser. Medisinske fageksperter som er rekruttert til oppdraget, er enige i at median PFS sannsynligvis er undervurdert i studiens komparatorarm, og at PFS i norsk klinisk praksis trolig vil være noen måneder lengre. En retrospektiv studie av re-behandling med imatinib hos GIST-pasienter som tidligere var behandlet med imatinib, sunitinib og regorafenib, viste en median tid til progresjon på om lag 5,5 måneder (5). DMP har imidlertid ikke konkrete alternative inputdata for PFS.

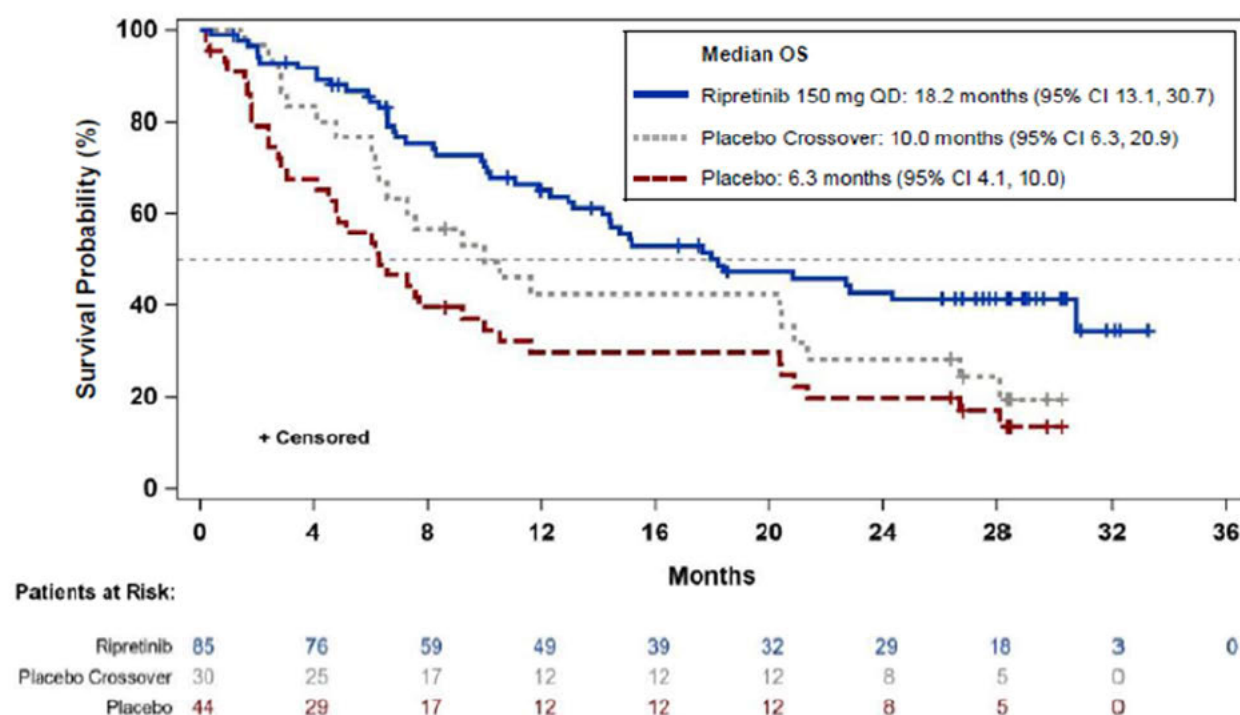
DMPs konklusjon om framskrivning av PFS

PFS-data fra INVICTUS er modne, og valg av ekstrapoleringskurver har liten påvirkning på IKER.

DMP mener at inputdata for PFS i komparatorarmen som er brukt i innsendt modell, ikke gjenspeiler norske forhold. I mangel av PFS-data for komparatorarmen som bedre kan reflektere norsk klinisk praksis, velger DMP likevel å legge til grunn firmas modellering av PFS i begge armene. Det presiseres at dette fører til at PFS-fordelen av ripretinib sannsynligvis overvurderes; dersom komparatoren hadde vært basert på norsk klinisk praksis (behandling med TKI), ville antagelig IKER økt som følge av at PFS i komparatorarmen ville vært lengre.

3.6.1.2 Totaloverlevelse, OS**Innsendt klinisk dokumentasjon**

Ved datakutt 15. januar 2021 var median OS i intervensjonsarmen 18,2 måneder (95 % KI: 13,1-30,7), mot 6,3 måneder i komparatorarmen (95 % KI: 4,1-10,0). HR var 0,41 (95 % KI: 0,26-0,65). Det presiseres at OS kun ble deskriptivt testet (se 3.6.1). Kaplan-Meierkurve over OS i intervensjonsarmen og komparatorarmen vises i Figur 8. I tillegg vises K-M kurven for pasientene i komparatorarmen som fikk behandling med ripretinib ved progresjon i figuren. Median OS i denne gruppen var 10,0 måneder (95 % KI: 6,3-20,9); høyere enn for hele komparatorarmen, men lavere enn for intervensjonsarmen.



Figur 8. Kaplan-Meier OS-kurve for oppfølgingsanalyse (ITT-populasjon + «crossover», datakutt 15. januar 2021).

Deciphera har beskrevet de endelige studieresultatene for OS (datakutt: 11.05.2022). På dette tidspunktet var [redacted] av [redacted] pasienter i intervensjonsarmen ([redacted] døde mens [redacted] pasienter ([redacted] var sensurert. I komparatorarmen var [redacted] pasienter ([redacted] døde, og [redacted] pasienter ([redacted] var sensurert. Median OS var [redacted] måneder (95 % KI: [redacted]) for intervensjonsarmen og [redacted] måneder (95 % KI: [redacted]) for komparatorarmen, med en hasardratio (HR) på [redacted] (95 % KI: [redacted]). Kaplan-Meierkurve for OS ved den endelige analysen er vist i Figur 9.

Implementering av OS i helseøkonomisk modell

Ved datakutt som inngår i analysen var 46 (54 %) av pasientene i intervensjonsarmen døde, og 39 (46 %) var sensurert. I komparatorarmen var 36 (82 %) døde og 8 (18 %) var sensurert.

Doseøkning av ripretinib fra 150 mg OD til 150 mg BID ved progresjon var en mulighet i den åpne fasen av INVICTUS. [REDACTED] [REDACTED] av pasientene i intervensjonsarmen fikk doseøkning til ripretinib 150 mg BID. OS-data fra intervensjonsarmen i INVICTUS som ligger til grunn i den helseøkonomiske modellen er basert på dette.

Pasienter i komparatorarmen (som hadde fått placebo i dobbeltblindet del av studien) fikk mulighet til å bytte behandling til ripretinib ved progresjon i den åpne delen av studien. [REDACTED] i komparatorarmen benyttet seg av dette og mottok ripretinib 150 mg OD ved progresjon. I tillegg mottok [REDACTED] pasienter i komparatorarmen ([REDACTED]) ytterligere doseøkning av ripretinib til 150 mg BID ved senere sykdomsprogresjon. Deciphera argumenterer for at vanlige (ujusterte) overlevelsesanalyser vil underestimere overlevelsesfordelen av ripretinib på grunn av dette behandlingsbyttet. Deciphera har derfor benyttet en statistisk metode for å justere overlevelsesdata i sin grunnanalyse (*standard two-stage cross-over adjustment model*). Denne justeringen er ment å produsere overlevelsesresultater som om pasientene i komparatorarmen ikke hadde byttet over til ripretinib, men derimot fortsatte å motta placebo/ingen aktiv behandling. Kaplan-Meier kurver som viser OS-data før og etter justering i komparatorarmen, sammen med intervensjonsarmen, vises i Figur 10. K-M data sammen med de ulike fremskrivingsmodellene for intervensjonsarm og justert kontrollarm er vist i Figur 31 (appendiks 3).

Tabell 13 viser hvilke undersøkelser Deciphera har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av OS utover den observerte studieperioden.

Tabell 13. Framskrivning av OS i Decipheras grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).

Decipheras analyse	
Grunnanalyse	Behandlingsarmer modellert uavhengig av hverandre ved fullparametrisering av KM-data ved bruk av log-normal funksjon i begge armer. Ujustert for doseøkning i intervensjonsarm, justert for behandlingsbytte i komparatorarm.
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks 3.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om accelerated failure time (AFT) modell er passende gjennom Quantile-Quantile-plot. Plott er vist i Appendiks 3.
Vurdering av ekstrapolering	AIC, BIC og visuell inspeksjon ga grunnlag for kurvevalg

DMPs vurdering

Justering for behandlingsbytte i komparatorarmen

Den *justerte* komparatorarmen fra INVICTUS-studien som ble brukt i Decipheras grunnanalyse, produserte et resultat med median OS på 2,4 måneder. Som diskutert i kapittel 3.5.3, er placebo en mindre relevant komparator for norske forhold. Det er ikke sannsynlig at Decipheras strategi med justering av OS-data for behandlingsbytte i komparatorarmen gir resultater som er representative for dagens norske kliniske praksis, og bruk av justert komparatorarm støttes derfor ikke av DMP.

Den *ujusterte* komparatorarmen fra INVICTUS viste median OS på 6,3 måneder. En retrospektiv analyse av pasienter som mottok re-behandling med imatinib i 4. linje (etter imatinib, sunitinib og regorafenib), viste median OS på 10,6 måneder(5). Norske medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget, mener at grunnlinjekarakteristika i INVICTUS-studien og i imatinib-studien var relativt like, og på linje med hva man vil forvente i norsk klinisk praksis. De mener også at OS-resultater fra imatinib-studien kan være representative for norsk klinisk praksis for pasienter som mottar aktiv behandling med TKI etter progresjon på regorafenib i 3.linje. Selv om naive sammenligninger ikke uten videre kan gjøres direkte, mener DMP at resultatene fra imatinib-studien, samt fagekspertenes innspill, støtter at den ujusterte komparatorarmen fra INVICTUS gir et mer korrekt bilde av overlevelse i norsk klinisk praksis sammenlignet med den justerte komparatorarmen fra INVICTUS.

DMP anerkjenner at pasientene i komparatorarmen har mottatt placebo frem til progresjon, så ripretinib ved progresjon. Begge disse momentene (bruk av placebo frem til progresjon og bruk av

ripretinib etter progresjon) representerer usikkerheter med hensyn til hvor representativ overlevelsen i den ujusterte komparatorarmen er i forhold til en relevant komparatorarm for norske forhold. DMP har ikke tilgang på relevante OS-data som kan erstatte INVICTUS-dataene. I valg mellom justert og ujustert komparatorarm, antar DMP at den ujusterte OS-kurven fra INVICTUS best illustrerer norsk klinisk praksis med hensyn til overlevelse og velger å bruke dette i hovedanalysen.

Doseøkning ved progresjon

I begge behandlingsarmene var det mulighet for å øke dosen av ripretinib fra 150 mg OD til 150 mg BID ved ytterligere progresjon. OS-resultatene fra INVICTUS-studien må ses i lys av dette. Ved søknad om MT vurderte EMA at doseøkning av ripretinib muligens kan gi helsemessige fordeler. Studien var imidlertid ikke designet slik at det var mulig å isolere en eventuell legemideleffekt, og EMA godkjente derfor ikke dobbel dosering i preparatomtalen. De norske medisinske fagekspertene mener det er sannsynlig at doseøkning av ripretinib ved progresjon vil forsøkes ved eventuell innføring av metoden i norsk klinisk praksis. DMP legger derfor til grunn OS-data fra intervensjonsarmen i INVICTUS-studien som inkluderer at en andel pasienter dosejusteres.

Framskrivning av OS

OS data fra INVICTUS er delvis modne i det median OS er nådd i begge behandlingsarmer. Det er et begrenset pasientantall i studien, med 85 pasienter i intervensjonsarmen og kun 44 pasienter i placeboarmen. Det lave antallet pasienter bidrar til usikkerhet i Kaplan-Meier data og i den videre framskrivningen av OS. Vurderingen av framskrivning av OS kompliseres ved at alle pasientene i komparatorarmen hadde et behandlingsopphold frem til progresjon (placebo), og at en stor andel deretter mottok ripretinib ved progresjon, noe som ikke gjenspeiler dagens kliniske praksis i Norge. DMP har bedt Deciphera om å levere statistiske tester for kurvevalg ved framskrivning av OS for ujustert komparatorarm, og firma har levert dette. DMP mener de statistiske testene ikke gir grunnlag for å forkaste antakelsen om proporsjonale hasarder (PH), og at AFT modeller kan passe til dataene (se Appendiks 3). Deciphera har imidlertid levert en modell hvor det ikke er mulig å velge avhengig modellering av behandlingsarmene. Behandlingsarmene er derfor uavhengig modellert.

I modellen er det mulig å ekstrapolere OS data ved å velge ulike parametriske funksjoner, inkludert eksponentiell, Weibull, Gompertz, log-logistisk, log-normal og generalisert gamma distribusjoner. Gamma funksjon var ikke inkludert i modellen og dette er en svakhet. Alle de inkluderte funksjonene kan tilpasses omtrent like godt til modellens K-M data (fra datakutt 15.01.2021) i begge behandlingsarmene (statistiske AIC/BIC verdier er omtrent like). DMP mener det ikke er grunnlag for å velge ulik type framskrivningsfunksjon i armene. Glattet hasardplott viser at Gompertz, log-logistisk, log-normal og generalisert gamma, predikerer synkende hasard over tid i begge behandlingsarmer (se Appendiks 3). DMP mener det er mindre sannsynlig at pasienter med avansert GIST i 4. behandlingslinje vil ha synkende hasard over tid, gitt at resistensutvikling overfor TKI er en kjent problemstilling. Av de inkluderte funksjonene i modellen predikerer eksponentiell og Weibull funksjoner ikke synkende hasard over tid i intervensjonsarmen, og dette gir vesentlig lavere langtidsoverlevelse enn de øvrige funksjonene i begge behandlingsarmer. Weibull passer bedre med K-M data fra den endelige analysen av INVICTUS (datakutt 11.05.2022) enn eksponentiell funksjon (se appendiks 3), og bedre enn Decipheras valg av log-normal funksjon, se Figur 11. Begge de rekrutterte medisinske fagekspertene sier det er vanskelig å forutsi hvordan langtidsoverlevelse i norsk klinisk praksis vil være. I valg mellom flere ulike funksjoner, heller den ene mot at Weibull kan være modellen som best predikerer langtidsoverlevelse i kontrollarmen, mens den andre fageksperten legger til, at log-normal, eller eventuelt en mellomting mellom Weibull og log-normal, er mulige alternativer. Klinikerinnspill og bedre tilpasning til Kaplan-Meierdata fra oppdatert datakutt begrunner DMPs valg av Weibull funksjon i begge behandlingsarmene. Log-normal er vist i en scenarioanalyse. Valg av framskrivningsfunksjon har stor betydning for analyseresultatet. De inkluderte framskrivningsfunksjonene sammen med KM-data vises i Appendiks 3.

DMPs konklusjon om framskrivning av OS

OS-data fra INVICTUS er beheftet med stor usikkerhet, som primært skyldes at behandling i komparatorarmen ikke representerer dagens norske kliniske praksis. DMP godtar ikke Decipheras justerte komparatorarm, som er basert på en antakelse om at pasienter ikke vil få aktiv behandling med TKI etter 3. linje. DMP velger å benytte den ujusterte komparatorarmen fra INVICTUS i egen hovedanalyse, og framskriver OS med Weibull modell.

DMP aksepterer effekten fra Decipheras intervensjonsarm som er basert på at pasienter mottar doseøkning av ripretinib til 150 mg BID, men endrer framskrivningskurve fra log-normal til Weibull modell.

Endringene har stor påvirkning på IKER, se kapittel 0.

3.6.1.3 Objektiv respons rate, ORR

ORR ble definert som andelen pasienter i ITT-populasjonen med en bekreftet komplett respons (CR) eller partiell respons (PR) vurdert av BICR.

ORR i den primære analysen (datakutt mai 2019) var 9 % (95% KI: 4 % - 18 %) i ripretinib-gruppen og 0 % (95% KI: 0 % - 8 %) i placebogruppen. Alle responsene var partielle responser, og forskjellen i ORR mellom de to armene var ikke statistisk signifikant ($p = 0,0504$) (1). Ved det senere datakuttet, 21. januar 2021, var ORR 11,8 % (95 % KI: 5,8 % - 20,6 %) i ripretinib-gruppen og 0 % (95 % KI: 0 % - 8,0 %) i placebogruppen (7).

Andelen pasienter med stabil sykdom var 66 % i ripretinib-gruppen og 20 % i placebo-gruppen etter 6 uker. Etter 12 uker var andelen henholdsvis 47 % i ripretinib-gruppen og 5 % i placebo-gruppen.

DMPs vurdering

Forskjellen i ORR er ikke statistisk signifikant, og ingen pasienter oppnådde komplett respons. ORR inngår ikke i den helseøkonomiske analysen.

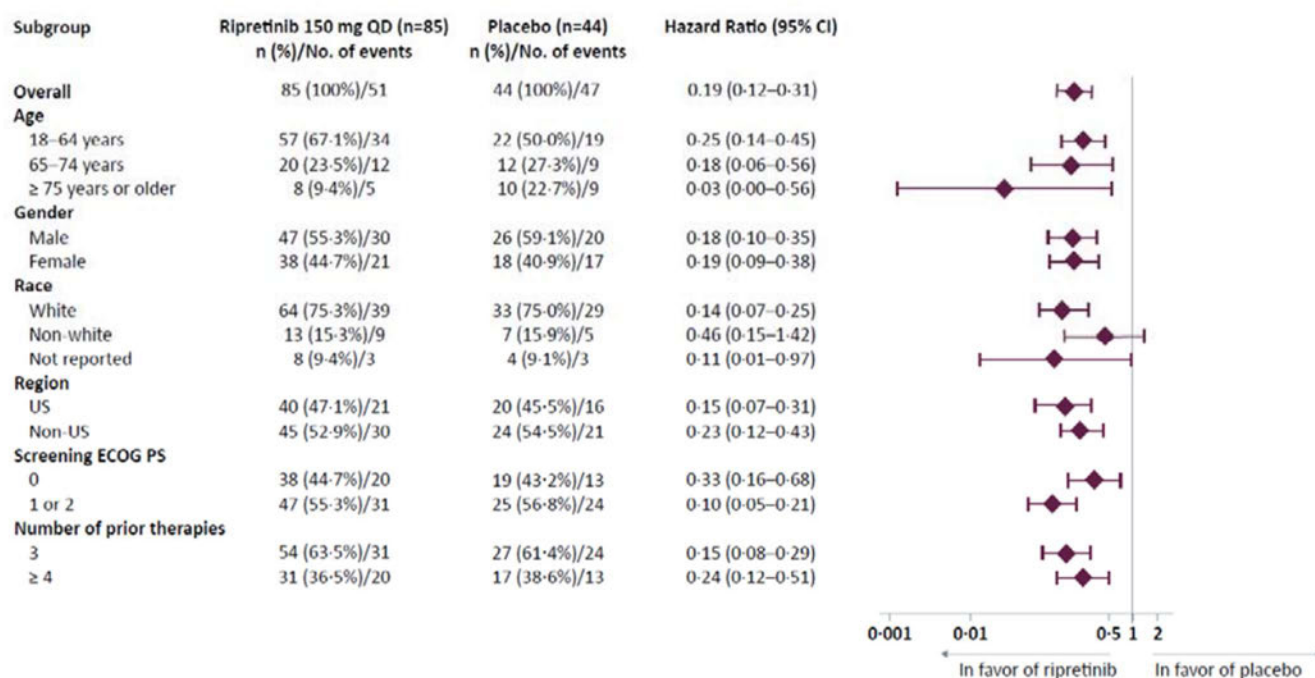
3.6.1.4 Subgrupper

Som hovedregel vurderer DMP prioriteringskriteriene for den fulle pasientpopulasjonen som er studert og omfattet av godkjent indikasjon for legemidlet. Noen ganger kan det imidlertid være relevant å også

vurdere undergrupper av pasienter, for eksempel pasientgrupper med mer alvorlig sykdom/ dårligere prognose på dagens standardbehandling og/eller bedre forventet effekt av legemidlet som vurderes. For at DMP skal vurdere prioriteringskriteriene for en slik subgruppe, må det eksistere kliniske data for denne pasientgruppen som er egnet for å inngå som grunnlag i vurderingen. Det er også viktig at en slik subgruppe av pasienter kan identifiseres og er relevant i norsk klinisk praksis.

Klinisk dokumentasjon

I følge EPAR for ripretinib viste subgruppeanalyser av PFS i INVICTUS-studien relativt konsistente resultater til fordel for ripretinib. Alle subgruppene hadde lavere hasardratio sammenlignet med placebo, se Figur 12. Det ble observert særlig lav hasard ratio for PFS i pasienter med ECOG-status 1-2 (HR 0,10) og hos pasienter med kun tre tidligere behandlinger (HR 0,15). (3)



Figur 12. PFS analyser på tvers av subgruppene i INVICTUS (datakutt 31. mai 2019) (1).

DMPs vurdering

Subgruppeanalyser av PFS viser relativt konsistente resultater i forhåndsdefinerte undergrupper av pasienter i INVICTUS, se Figur 12.

Det er imidlertid viktig å påpeke at subgruppeanalysene er basert på et relativt lavt totalt antall pasienter i INVICTUS-studien, og enkelte subgrupper består av få individer. Dette medfører stor usikkerhet i estimatene og gjør det vanskelig å trekke sikre konklusjoner om forskjeller i behandlingseffekt mellom subgrupper. På bakgrunn av dette vurderer DMP at det ikke foreligger tilstrekkelig dokumentasjon til å identifisere en subgruppe der prioriteringskriteriene nytte eller alvorlighet er vesentlig annerledes enn for totalpopulasjonen. Det vurderes derfor ikke som aktuelt å inkludere en egen subgruppe i scenarioanalysene.

3.6.2 Uønskede medisinske hendelser

Innsendt klinisk dokumentasjon

Sikkerhetspopulasjonen ble definert som alle pasienter som fikk minst én dose av ripretinib og/eller placebo. Sikkerhetspopulasjonen for den blindede perioden av studien besto av 85 pasienter randomisert til ripretinib og 43 pasienter randomisert til placebo (1). I den dobbeltblinde perioden var

median behandlingsvarighet 23,86 uker (1,3–59,4 uker) for intervensjonsarmen og 6,00 uker (0,4–38,4 uker) for komparatorarmen (3).

Nesten alle pasienter opplevde minst én uønsket hendelse etter behandlingsstart (TEAE). Dette gjaldt for 98,8 % (n = 84) av pasientene i ripretinib-gruppen og 97,7 % (n = 42) i placebo-gruppen. Minst én alvorlig uønsket hendelse ble rapportert hos 30,6 % av pasienten i intervensjonsarmen og 44,2 % av pasientene i komparatorarmen.

Tabell 14. Oversikt over uønskede hendelser (INVICTUS dobbeltblindet periode, primærdataanalyse 31. mai 2019) (KILDE Deciphera).

	Ripretinib (n=85) (INVICTUS)	Placebo (n=43) (INVICTUS)	Forskjell, % (95 % CI)
Antall uønskede hendelser, n	1 103	287	-
Antall og andel pasienter med ≥1 uønskede hendelser, n (%)	84 (98,8 %)	42 (97,7 %)	1.10 % (-3,9 - 6,1)
Antall alvorlige uønskede hendelser, n	41	31	-
Antall og andel pasienter med ≥ 1 alvorlige bivirkninger*, n (%)	26 (30,6 %)	19 (44,2 %)	13,60 % (-4,2 – 31,4)
Antall CTCAE-grad ≥ 3 hendelser, n	98	38	-
Antall og andel pasienter med ≥ 1 CTCAE-grad ≥ 3 hendelser, n (%)	42 (49,4 %)	19 (44,2 %)	5,22 % (-13,1 - 23,5)
Antall uønskede reaksjoner, n	558	75	-
Antall og andel pasienter med ≥ 1 uønskende reaksjoner, n (%)	72 (84,7 %)	26 (60,5 %)	24,2 % (7,7 – 40,7)
Antall og andel pasienter som hadde en dosereduksjon, n (%)	7 (8,2 %)	1 (2,3 %)	5,9 % (-1,5 - 13,3)
Antall og andel pasienter som avbryter behandlingen uavhengig av årsak, n (%)	17 (20,0 %)	13 (30,2 %)	10,2 % (-5,9 – 26,3)
Antall og andel pasienter som avbryter behandlingen på grunn av uønskede hendelser, n (%)	4 (4,7 %)	1 (2,3 %)	2,4 % (-4,0 – 8,9)

Forkortelser: CI: Konfidensintervall, CTCAE: Standardiserte terminologikriterier for vurdering av bivirkninger, n: tall.

Vanlige (≥ 15%) TEAE, samt alvorlige TEAE av grad 3-4 med forekomst ≥ 4% er vist Tabell 15. TEAE med alvorlighetsgrad 3 eller 4 ble rapportert av 44 pasienter (51,8 %) i ripretinib-gruppen og 18 pasienter (41,9 %) i placebo-gruppen (kilde: innsendt dokumentasjon). De vanligste av disse var smerter i abdomen, anemi og hypertensjon (7).

Tabell 15. TEAEs hos ≥ 15 % av pasientene (uavhengig av om de er relatert til legemidlet) og ytterligere grad 3/4 TEAEs hos >4 % av pasientene (7).

	Ripretinib n = 85		Placebo n= 43	
	Alle grader	Grad 3/4	Alle grader	Grad 3/4
TEAE hos ≥ 15 % av pasientene				
Alopesi	44 (52%)	N/A	2 (5%)	N/A
Tretthet	40 (47%)	3 (4%)	10 (23%)	1 (2%)
Kvalme	35 (41%)	3 (4%)	5 (12%)	0
Smerter i abdomen	34 (40%)	6 (7%)	13 (30%)	2 (5%)
Forstoppelse	32 (38%)	1 (1%)	9 (21%)	0
Myalgi	31 (37%)	1 (1%)	5 (12%)	1 (2%)
Diaré	28 (33%)	1 (1%)	6 (14%)	1 (2%)
Redusert appetitt	25 (29%)	1 (1%)	9 (21%)	2 (5%)
Palmar-plantar dysestesisyndrom	19 (22%)	0	0	0
Oppkast	19 (22%)	3 (4%)	3 (7%)	0
Hodepine	18 (21%)	0	2 (5%)	0
Perifert ødem	18 (21%)	1 (1%)	3 (7%)	0
Artralgi	17 (20%)	0	2 (5%)	0
Vekttap	17 (20%)	0	5 (12%)	0
Anemi	16 (19%)	9 (11%)	8 (19%)	6 (14%)
Tørrhud	16 (19%)	0	5 (12%)	0
Muskelspasmer	16 (19%)	0	2 (5%)	0
Økt blodbilirubin	15 (18%)	1 (1%)	2 (5%)	0
Dyspné	13 (15%)	0	0	0
Hypertensjon	13 (15%)	6 (7%)	2 (5%)	0
Insomni	13 (15%)	0	6 (14%)	0
Ytterligere grad 3/4 TEAE hos >4 % av pasientene				
Hypofosfatemi	9 (11%)	4 (5%)	0	0
Økt lipase	9 (11%)	4 (5%)	1 (2%)	0

Innsendt helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske modellen inkluderer uønskede hendelser fra INVICTUS med alvorlighetsgrad 3 eller høyere som fant sted hos 5 % eller flere av pasientene. Oversikt over de

uønskede hendelsene som er benyttet i modellen er oppsummert i Tabell 16. Uønskede hendelser i den helseøkonomiske modellen (Kilde: innsendt dokumentasjon). Deciphera har inkludert nyttetap som følge av uønskede hendelser i den helseøkonomiske modellen. Dette drøftes i kapittel 3.6.3. Deciphera har inkludert kostnader som følge av uønskede hendelser i den helseøkonomiske modellen. Kostnader presenteres i kapittel 3.7.4.

Tabell 16. Uønskede hendelser i den helseøkonomiske modellen (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Uønskede hendelser	Frekvens i modellen		Kilde	Begrunnelse	Nyttetap	Kommentar
	Intervention Ripretinib (N=85)	Comparator Placebo (N=43*)				
Anemi	9 (10,6 %)	6 (14,0 %)	(7)	Inkluderte behandlingsspesifikke nyttevekter med alvorlighetsgrad 3/4 som ble rapportert blant 5% eller flere i INVICTUS	0,085	Nyttetap for anemi er fra Harrow et al. (2011), justert til EQ-5D, som i Hoyle et al. (2013) (10, 11).
Smerter i abdomen	6 (7,1 %)	2 (4,7 %)			0,069	(12)
Hypertensjon	6 (7,1 %)	0			0,069	(12)

DMPs vurdering

EMA har vurdert at sikkerhetsprofilen til ripretinib er akseptabel i forhold til nytte gjennom prosedyren for innvilgelse av markedsføringstillatelse. Derfor foretar ikke DMP en egen vurdering av dette. For metodevurderingen er det forskjeller mellom intervensjon og komparator i forekomst av bivirkninger med særlig betydning for livskvalitet og/eller ressursbruk, og hvordan dette ivaretas i den helseøkonomiske modellen, som er mest relevant.

Det er høy rapporteringsrate for TEAE ved behandling med ripretinib. Imidlertid var det kun et fåtall pasienter som måtte redusere dosen eller avbryte behandlingen på grunn av uønskede hendelser. I tillegg indikerer den høye relative doseintensiteten for ripretinib en gunstig toleranse.

Sikkerhetsprofilen til ripretinib er sammenlignet med placebo i den innsende kliniske dokumentasjonen og i Decipheras innsendte helseøkonomiske modell. Dette gjenspeiler ikke forholdene i DMPs hovedanalyse, hvor antakelse om aktiv behandling med TKI i komparatorarmen ligger til grunn. Norske medisinske fageksperter vurderer sikkerhetsprofilen til ripretinib som ganske lik andre tyrosinkinasehemmere.

DMPs konklusjon om uønskede medisinske hendelser

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Deciphera i hovedanalysen, men endrer følgende: Forekomst og kostnad av bivirkninger settes lik i intervensjon- og komparatorarm.

3.6.3 Livskvalitet

Innsendt klinisk dokumentasjon

Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Deciphera, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet, er vist i Appendiks 4.

Data om helserelatert livskvalitet ble samlet inn som et sekundært endepunkt i INVICTUS-studien for helsestadiene «PFS» og «PD on». Målingene ble utført ved hjelp av EORTC-QLQ-C30 og det generiske instrumentet EQ-5D. Pasientene ble vurdert på dag 1 (baseline) og dag 15 i første behandlingssyklus, deretter på dag 1 i påfølgende sykluser og innen 7 dager etter siste dose (13).

Ifølge Deciphera viste resultater fra EORTC-QLQ-C30 at pasienter i intervensjonsarmen rapporterte forbedringer i fysisk funksjon og rollefunksjon sammenlignet med komparatorarmen. Svarene fra EORTC-QLQ-C30 kan ikke brukes til å beregne QALYs. Derfor fokuserer resten av analysen på EQ-5D-data, som er egnet for helseøkonomisk vurdering.

For å beregne nytteverdier for helsestadiene «PFS» og «PD on» brukte Deciphera EQ-5D-data fra den usensurerte ITT populasjonen, som inkluderer alle pasienter med påvist progresjon. Kun komplette målinger der pasientene svarte på alle fem dimensjonene i EQ-5D-spørreskjemaet ble inkludert i analysen.

Tre ulike «Mixed Model for Repeated Measures» (MMRM)-analyser ble testet for å beregne gjennomsnittlig nyttevekt og standardavvik for ulike helsestadiene. Deciphera valgte modell 2 basert på laveste statistiske verdier og fordi den var mindre kompleks og ekskluderte færre pasienter. De tre modellene er beskrevet i Appendiks 4. Analysen ble utført basert på datakutt fra 15. januar 2021 og resultatene er presentert i Tabell 17.

Tabell 17. Oversikt over nyttevekter fra INVICTUS data (kilde: innsendt dokumentasjon).

Health state	Observations (subject visits n)	Utility value
Progression free	816	0.726 [SD: 0.214]
Progressed disease on treatment	623	0.681 [SD: 0.235]

Notes: Utilities derived from EQ-5D-5L which was mapped to 3L and with UK tariffs applied.

Abbreviations: EQ-5D-5L: EuroQoL Five-Dimension (Five-Level), SD: Standard deviation, UK: United Kingdom.

Source: (14).

Nyttevekter for helsestadiene «PD off» og «PD BSC» ble ikke målt i INVICTUS-studien. For å estimere disse gjennomførte Deciphera et systematisk litteratursøk. Blant de identifiserte kildene valgte de å inkludere nyttevekter fra GRID-studien som grunnlag for analysen (15). Søkestrategien og resultatene fra litteratursøket er dokumentert og vedlagt i Appendiks 4.

Innsendt helseøkonomisk modell

Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Deciphera, vurdert opp mot DMPs retningslinjer og krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell, er presentert i Appendiks 4.

I den helseøkonomiske modellen er nyttevekter for helsestadiene «PFS» og «PD on» basert på EQ-5D-5L-data fra INVICTUS-studien (datakutt 12. januar 2021, kilde: Deciphera, innsendt dokumentasjon). EQ-5D-5L-dataene ble konvertert til EQ-5D-3L ved hjelp av metoden beskrevet av Hernandez Alava et al (16) i tråd med DMPs retningslinjer. INVICTUS-studien målte ikke livskvalitet for helsestadiet «PD BSC» i komparatorarmen ettersom pasientene fikk tilbud om ripretinib ved progresjon. Videre var det svært få målinger for pasienter i helsestadiet «PD off» i

intervensjonsarmen. På grunn av dette ble EQ-5D-data fra INVICTUS ikke brukt for disse helsestadiene.

For helsestadiene «PD off» og «PD BSC» er nyttevekter hentet fra Poole et al., en randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert, crossover fase 3-studie som evaluerte effekt og sikkerhet av regorafenib hos pasienter med avansert GIST (15). EQ-5D-3L ble brukt i denne studien, og Deciphera har beregnet nyttevektene med britiske tariffer i henhold til DMPs retningslinjer.

I modellen har Deciphera også inkludert nyttetap knyttet til anemi, magesmerter og hypertensjon. Disse verdiene er hentet fra eksisterende litteratur. En oversikt over nyttevektene og nyttetapene som er brukt i den innsendte modellen, er presentert i Tabell 18.

Tabell 18. Oversikt over nyttevekter og nyttetap i den helseøkonomiske modellen.

	Value	Tariff (value set used)	Comments and source
Health state utility values			
Progression free	0.726 [SD: 0.214]	UK	INVICTUS trial, uncensored ITT population without progression (14). From EQ-5D-5L instrument converted to EQ-5D-3L as described in Hernández Alava et al (16)
Progressed disease on treatment	0.681 [SD: 0.235]	UK	INVICTUS trial, uncensored ITT population without progression (14). From EQ-5D-5L instrument converted to EQ-5D-3L as described in Hernández Alava et al (16)
Progressed disease off treatment	0.647 [SD: 0.039]	UK	GRID trial (15) From EQ-5D-3L instrument
Progressed disease BSC	0.647 [SD: 0.039]	UK	GRID trial (15) From EQ-5D-3L instrument
Disutilities			
Anaemia	0.085	UK	The disutility for anaemia originated from Harrow et al., scaled to EQ-5D, as reported in Hoyle et al. (2013) (10, 11).
Abdominal pain	0.069	UK	(12)
Hypertension	0.069	UK	(12)

Modellen består av fire helsestadier der det er benyttet nyttevekter for å representere helserelatert livskvalitet. Det finnes kun én metode for modellering av helserelatert livskvalitet i modellen, men nyttevektene kan justeres manuelt dersom det er behov. For pasienter i helsestadiet «PD» er nyttevektene avhengige av om pasienten mottar behandling med ripretinib. I tillegg er alle nyttevektene aldersjustert i samsvar med DMPs retningslinjer.

DMPs vurdering

Måling av livskvalitet i helsestadiene «PFS» og «PD on» i INVICTUS-studien er en styrke ved Decipheras dokumentasjon. Resultatene fra EQ-5D-5L som er konvertert til EQ-5D-3L er imidlertid ikke publisert. DMP har bedt om å få tilsendt bakgrunnsdata fra målingene, men har kun mottatt en tabell med begrenset informasjon som ikke er egnet for validering. Deciphera har stort sett redegjort for publiserte resultater fra EQ-VAS, som måles samtidig med EQ-5D-5L, men som ikke er egnet for bruk i helseøkonomiske modeller. Dette kan introdusere usikkerhet i modellen.

På bakgrunn av dette tar DMP utgangspunkt i Deciphera sin statistiske modellering av nyttevekter som er lagt ved i Appendiks 4. Utrekningene i Tabell 51 tyder på høy svarprosent. I og med at det ikke benyttes behandlingsspesifikke nyttevekter har det mindre betydning dersom det skulle være skjevheter i svarprosent. DMP har også testet settet med nyttevekter fra Poole et al. (15) i den helseøkonomiske modellen og har funnet at dette har minimal effekt på IKER (- 2 000 NOK/QALY).

SLR ble gjennomført for å informere helsestadiene «PD off» og «PD BSC», søkestrategier og kilder er transparente. Deciphera presenterte 13 referanser for nyttevekter assosiert med spesifikke sykdomsstadier for avansert/metastatisk eller ikke-operabel GIST. De har ikke argumentert for hvorfor de valgte Poole et al. annet enn at den ble ansett som relevant. Studien til Poole et al. (15) fremstår som egnet til å informere nyttevektene til helsestadiene, men det er en svakhet at studien er nesten 10 år gammel. I tillegg viser resultatene fra Poole et al. (15) høyere nyttevekt for «PFS» enn det INVICTUS gjør (0,767 mot 0,726) som illustrerer usikkerheten ved å sammenligne nyttevekter på tvers av studier.

DMP ba Deciphera om å redegjøre for hvorfor pasienter forventes å ha lavere nytte i helsestadiene «PD off» og «PD BSC» enn i «PD on», siden de ikke har målt dette i INVICTUS. Deciphera argumenterer med at dette reflekterer klinisk praksis bedre, da pasienter med avansert GIST i sistelinjebehandling ofte behandles videre etter progresjon for å unngå hurtig forverring av sykdom som forventes ved behandlingsstopp. Dette støttes også av behandlingsretningslinjer som anbefaler at pasienten blir behandlet med en TKI for å forhindre hurtig forverring.

DMP er enige i at fravær av TKI-behandling kan være assosiert med dårligere prognose, og mener at nyttevekten for helsestadiet «PD on», som er målt i INVICTUS-studien, vil gjelde uavhengig av hvilken TKI pasienten blir behandlet med. De medisinske fagekspertene mener også at pasienter forventes å ha lik livskvalitet om de blir behandlet med ripretinib eller en annen TKI-behandling.

DMP har, som beskrevet i kapittel 3.4.3 og 3.5.3, valgt å benytte behandling med andre TKI-er som etterfølgende behandling («PD off») og komparator («PD BSC»). I forlengelsen av dette velger DMP også å benytte samme sett med nyttevekter i intervensjonsarmen og komparatorarmen. Derfor har det svært liten betydning for kostnadseffektiviteten om en benytter nyttevekter estimert fra INVICTUS-studien eller fra andre kilder i eksisterende litteratur. Til tross for svakhetene i dokumentasjonen, anser DMP at Decipheras leveranser av nyttevekter er tilstrekkelige for å vurdere kostnadseffektiviteten av ripretinib. Det er imidlertid fortsatt noe usikkerhet knyttet til mangelen på leverte EQ-5D-5L-data, som bør tas i betraktning ved tolkning av resultatene.

I og med at livskvalitet er målt i studien, er det sannsynlig at nyttetap forbundet med uønskede hendelser er fanget opp i målingene som allerede er gjort. Inkludering av nyttetap vil i så fall føre til dobbel telling av nyttetapet. I og med at nyttevektene brukes i begge armer, og lignende uønskede hendelsene er forventet i begge armer, så vil ekskludering av nyttetap gjelde i begge armer. DMP legger derfor til grunn at nyttetap allerede er inkludert i nyttevektene som benyttes i den helseøkonomiske modellen.

DMPs konklusjon om livskvalitet

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Deciphera, men endrer følgende:

Nyttevekten for «PD on» fra INVICTUS-studien brukes også i «PD off» og «PD BSC» ettersom det i DMPs hovedanalyse legges til grunn at pasientene mottar TKI-behandling i alle disse helsestadiene. Nyttetap allerede inkludert i nyttevektene som benyttes i den helseøkonomiske modellen.

3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell

3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelprisene i Deciphera sin innsendte grunnanalyse er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten merverdiavgift (mva.), slik gjeldende retningslinjer krever. Ripretinib fikk fastsatt maksimal AUP i sluttfasen av metodevurderingen. Prisen i Tabell 19 og resultatet i hovedanalysen er oppdatert, mens andre analyser baserer seg på den innsendte prisen til Deciphera. Tabell 19 oppsummerer forutsetningene Deciphera har lagt til grunn i sin analyse for beregning av legemiddelkostnad av ripretinib og BSC. BSC inngår i begge armene og diskuteres nærmere i kapittel 0.

Deciphera har på forespørsel inkludert mulighet for å doble dosen i modellen, slik pasientene i INVICTUS fikk tilbud om. Deciphera har i modellen antatt det ikke er svinn med ripretinib.

Deciphera har antatt at komparatoren består av ingen aktiv behandling + BSC og har derfor ikke inkludert legemiddelkostnader utover støttebehandling i komparatorarmen.

Tabell 19. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva.

Behandling	Paknings- størrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK)	Relativ dose- intensit et (RDI)	Fordeling i behandlings- arm	Kostnad pr. syklus (NOK)
Ripretinib	90 Tablett	50	223 826,88	96,5 %	100 %	208 905,09
BSC (intervensjon)	Sammensetning av ulike legemidler		3 643,08	91,6 %	100 %	3 643,08
BSC (komparator)	Sammensetning av ulike legemidler		5 360,51	100 %	100 %	5 360,51

DMPs vurdering

Som beskrevet i kapittel 3.4.3 fikk pasienter som ble behandlet med ripretinib mulighet til å eskalere dosen ved progresjon. Medisinske fagekspertene mener også at dette kan være en mulighet i norsk klinisk praksis for pasienter som progredierer på behandling med ripretinib. Derfor mener DMP det er riktig å inkludere kostnader for doseeskalering i modellen. I INVICTUS ble [REDACTED] av pasientene behandlet med 150 mg ripretinib to ganger daglig etter progresjon, dette brukes i DMPs

hovedanalyse. Andelen pasienter som er forventet å få denne doseeskalerings vil ha stor påvirkning på IKER, og det er foreløpig ingen retningslinjer for bruk av doseeskalerings. En scenarioanalyse der dosering baseres på SPC presenteres også.

Siden én behandlingssyklus varer i 28 dager, vil en pakke inneholde flere tabletter enn nødvendig for én syklus. I gjennomsnitt behandles pasientene i 17,6 måneder, og pasientene vil derfor avslutte behandlingen med en halv pakke tabletter ubrukt, gitt at kun én pakning hentes ut om gangen. Dette er en antagelse, støttet av de medisinske fagekspertene, som er basert på at pasientene kan avslutte behandling når som helst i syklusen, og at gjenværende tabletter vil være ubrukt. I gjennomsnitt tilsvarer en halv pakke ubrukte tabletter 1/35 av det totale forbruket av tabletter per pasient. Svinn kan slik estimeres til 2,9%.

DMP mener at ingen aktiv behandling + BSC ikke gjenspeiler norsk klinisk praksis (se kapittel 3.5.3) og inkluderer derfor legemiddelkostnader i komparatorarmen. Kostnadene vil bli vurdert videre i kapittel 0. Inkludering av legemiddelkostnader i komparatorarmen øker kostnadene for komparator, som fører til en lavere IKER for ripretinib.

DMPs konklusjon om legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

DMP endrer dosering av ripretinib til å gjenspeile INVICTUS-studien.

DMP legger til svinn på 2,9 % i intervensjonsarmen.

3.7.2 Andre relevante legemiddelkostnader

Innsendt dokumentasjon

Best supportive care består av i alt 18 legemidler i Deciphera sin helseøkonomiske modell. Andelen pasienter som mottar hvert legemiddel varierer fra 9 % til 60 %, avhengig av behandlingsarmen. Noen legemidler brukes oftere i intervensjonsarmen, mens andre er vanligere i komparatorarmen.

Deciphera har basert andelen pasienter på andre legemidler i intervensjonsarmen på INVICTUS, mens det i komparatorarmen er hentet fra NICE sin vurdering TA488, som er regorafenib for GIST.

Morfinsulfat står for mer enn 80 % av kostnadene i begge armer og gir til en større andel pasienter i komparatorarmen, dermed er også kostnadene i komparatorarmen større. Kostnadene for paracetamol, imodium og kaliumklorid var noe annerledes i innsendt dokumentasjon enn i legemiddelsøk. Avvikene skyldes trolig bruk av feil prisdata i dokumentasjonen, og kostnadene er nå korrigert og oppdatert i Tabell 20. Kostnadene er antatt å være like uavhengig av helsetilstand.

Totalkostnaden for BSC i intervensjonsarmen er 3 643 kr og i komparatorarmen 5 361 kr.

Tabell 20. Legemidler inkludert som BSC. Ulik og varierende andel pasienter i intervensjonsarmen og komparatorarmen som mottar hvert legemiddel.

Legemiddel	Varenummer	Styrke	Paknings- størrelse	Maksimal AUP ekskludert mva, per pakke
Paracetamol (Paracetamol Orifarm)	509915	500 mg	100	NOK 69*
Oksykodon (Reltebon Depot)	413782	80 mg	98	NOK 1 020
Fentanyl (Fentanyl ratiopharm)	382436	50 mcg	5	NOK 242
Morfin, IV formulering (Morfin Orifarm)	036309	10 mg	100	NOK 2 976
Amoxicillin (Amoxicillin Viatris)	019968	500 mg	30	NOK 155
Ciprofloksacin (Ciprofloxacin Actavis)	011679	500 mg	100	NOK 671
Loperamid (Imodium)	126953	2 mg	100	NOK 106*
Ondansetron (Ondansetron Bluefish)	140709	8 mg	100	NOK 2 423
Ibuprofen (Ibuprofen Zentiva)	504610	200 mg	100	NOK 97
Natriumklorid, IV formulering (Natriumklorid Fresenius Kabi)	149624	9 mg/1 ml, 500 ml	20	NOK 322
Esomeprazol (Esomeprazol Actavis)	477740	40 mg	100	NOK 372
Makrogol (Macrovic)	430120	-	100	NOK 376
Bisakodyl, stikkpiller (Dulcolax)	582389	10 mg	50	NOK 171
Metoklopramid	170945	10 mg	100	NOK 131

Legemiddel	Varenummer	Styrke	Paknings- størrelse	Maksimal AUP ekskludert mva, per pakke
(Metoclopramide Accord)				
Kaliumklorid (Kaliumklorid Orifarm)	519585	750 mg	100	NOK 126*
Diazepam (Stesolid)	037523	2 mg	100	NOK 131
Levotyrosin (Euthyrox)	591041	50 mcg	100	NOK 88
Vitamin D (Benferol)	426372	800 IU	90	NOK 136

*DMP har oppdatert til riktig pris ihht. Legemiddelsøk.

Tabell 21. Andel pasienter som mottar de ulike legemidlene i komparatorarmen og intervensjonsarmen. Kostnad basert på andel og dosering.

Legemiddel	% Ingen aktiv behandling	% ripretinib	Enheter per syklus	Kostnad per syklus (ingen aktiv behandling)	Kostnad per syklus (ripretinib)
Paracetamol (Paracetamol Orifarm)	60,5%	42,4%	112	NOK 101,53	NOK 71,16
Oksykodon (Reltebon Depot)	34,9%	31,8%	56	NOK 67,28	NOK 61,30
Fentanyl (Fentanyl ratiopharm)	9,3%	12,9%	9	NOK 42,05	NOK 58,33
Morfin, IV formulering (Morfin Orifarm)	18,6%	11,8%	840	NOK 4 650,11	NOK 2 940,51
Amoxicillin (Amoxicillin Viatris)	11,6%	3,5%	21	NOK 12,56	NOK 3,79
Ciprofloksacin (Ciprofloxacin Actavis)	11,6%	3,5%	14	NOK 10,90	NOK 3,29
Loperamid (Imodium)	16,3%	8,2%	15	NOK 2,03	NOK 1,02

Legemiddel	% Ingen aktiv behandling	% ripretinib	Enheter per syklus	Kostnad per syklus (ingen aktiv behandling)	Kostnad per syklus (ripretinib)
Ondansetron (Ondansetron Bluefish)	23,3%	34,1%	10	NOK 56,35	NOK 82,67
Ibuprofen (Ibuprofen Zentiva)	14,0%	20,0%	84	NOK 11,36	NOK 16,22
Natriumklorid, IV formulering (Natriumklorid Fresenius Kabi)	11,6%	16,5%	3	NOK 5,60	NOK 7,96
Esomeprazol (Esomeprazol Actavis)	25,6%	31,8%	112	NOK 106,65	NOK 132,43
Makrogol (Macrovic)	34,9%	32,9%	28	NOK 36,69	NOK 34,65
Bisacodyl, stikkpiller (Dulcolax)	11,6%	12,9%	28	NOK 11,13	NOK 12,37
Metoklopramid (Metoclopramide Accord)	18,6%	22,4%	21	NOK 5,13	NOK 6,16
Kaliumklorid (Kaliumklorid Orifarm)	16,3%	12,9%	56	NOK 11,09	NOK 8,77
Diazepam (Stesolid)	30,2%	11,8%	28	NOK 11,10	NOK 4,34
Levotyrosin (Euthyrox)	34,9%	29,4%	28	NOK 8,58	NOK 7,23
Vitamin D (Benferol)	16,3%	12,9%	28	NOK 6,90	NOK 5,46

DMPs vurdering

Som følge av at komparator endres fra ingen aktiv behandling + BSC til behandling med TKI-er + BSC introduseres flere nye legemidler i modellen.

Basert på tilbakemeldinger fra medisinske fageksperter, blir cirka 85 % av pasientene i dag behandlet med TKI-er. Legemidlene som i størst grad benyttes, omtrentlig estimert, er imatinib (25 %), pazopanib (25 %), kabozantinib (25 %) og regorafenib (10 %). DMP legger derfor til grunn at legemiddelkostnadene i komparatorarmen er et vektet gjennomsnitt av disse. Oversikt over legemidlene som inkluderes i den helseøkonomiske modellen er presentert i Tabell 22. For behandling

med regorafenib er det tatt hensyn til at pasientene behandles i 3 uker og har 1 uke uten behandling (4 tabletter daglig i 21 av 28 dager).

Tabell 22. Legemidler som brukes i dagens behandling i norsk klinisk praksis, 1 syklus = 28 dager.

Legemiddel	Varenummer	Styrke	Paknings- størrelse	Maksimal AUP ekskludert mva.	Enheter per syklus	Kostnad per syklus
Imatinib (Imatinib Krka d.d)	174141	400 mg	30	NOK 6 381	28	NOK 5 956
Pazopanib (Votrient)	093083	400 mg	60	NOK 30 451	56	NOK 28 421
Kabozantinib (Cabometyx)	111502	60 mg	30	NOK 58 018	28	NOK 54 150
Regorafenib (Stivarga)	458149	40 mg	84	NOK 24 191	84	NOK 24 191

I INVICTUS fikk pasientene i komparatorarmen placebo i «PFS». For å reflektere norsk klinisk praksis inkluderer DMP behandling med TKI-er i både «PFS» og «PD» i hovedanalysen. Dette kan overestimere behandlingskostnadene i komparatorarmen noe, siden pasienter i PFS i INVICTUS ikke fikk aktiv behandling. DMP vurderer det slik at det ikke vil påvirke analysen nevneverdig, siden PFS er modellert svært kort i komparatorarmen.

Som diskutert i kapittel 3.4.3 er det noe usikkert hvilken behandling pasienter i intervensjonsarmen vil motta etter de avslutter behandling med ripretinib, det vil si i helsestadiet «PD off». DMP velger å modellere det slik at de pasientene vil motta samme behandling som pasienter i dagens praksis er forventet å bli behandlet med (Tabell 22).

Kostnader for helsestadiene «PD off» i intervensjonsarmen og «PFS» og «PD» i komparatorarmen er oppsummert i Tabell 23. Kostnad per syklus er basert på sykluskostnadene i Tabell 22 vektet med andelen pasienter som forventes å bli behandlet med de ulike TKI-ene (25 % imatinib, 25 % pazopanib, 25 % kabozantinib, 10 % regorafenib og 15 % ingen aktiv behandling). Valget av TKI-er og vektingen av deres bruk er basert på tilbakemeldinger fra medisinske fageksperter og gjenspeiler dagens kliniske praksis i Norge. Dette sikrer at modellen er relevant for norske forhold og tar høyde for variasjoner i behandlingsvalg. Antall sykluser er basert på den gjennomsnittlige tiden pasientene tilbringer i helsestadiet «PD off» i intervensjonsarmen og den gjennomsnittlige totaloverlevelsen i komparatorarmen.

Deciphera har modellert TKI-kostnadene slik at de inntreffer ved overgangen fra «PD on» til «PD off» i intervensjonsarmen og fra «PFS» til «PD» i komparatorarmen. Dette kan potensielt påvirke diskonteringen, da kostnaden for hele behandlingen vil inntreffe ved progresjonstidspunktet. I og med at antall sykluser med behandling så vidt overstiger 1 år antas dette likevel å påvirke analysen i svært liten grad, og effekten vil gjelde likt i begge armer. Det vil likevel påvirke budsjettberegningen rent visuelt ved at år 1 får en tilsynelatende veldig høy kostnad i komparatorarmen, da de fleste progredierer i løpet av det første året.

En annen konsekvens av at Deciphera har modellert TKI-kostnaden fra progresjonstidspunkt er at selv om DMP inkluderer kostnader i helsestadiet «PFS» i komparatorarmen, vil kostnadene først inntreffe ved progresjon. De aller fleste pasientene har imidlertid progrediert innen tre sykluser, så dette antas også å påvirke analysen i svært liten grad.

Tabell 23. Legemiddelkostnader for andre TKI-er i intervensjonsarm og komparatorarm. Maksimal AUP uten mva.

Behandling	Kostnad per syklus	Antall sykluser	Totalkostnad
Intervensjon (PD off)	NOK 24 551	15	NOK 368 261
Komparator (PFS + PD)	NOK 24 551	14	NOK 343 711

Sammensetningen av BSC er hentet fra INVICTUS og er ulik i intervensjonsarmen og komparatorarmen. Siden forutsetningene for komparatorarmen blir endret til TKI-er + BSC mener DMP at BSC sammensetningen bør være lik i begge behandlingsarmer. Dette støttes av de medisinske fagekspertene.

Kostnadene for de aller fleste legemidlene i BSC er små og påvirker ikke resultatene nevneverdig. DMP har sjekket at kostnadene stemmer, men har ikke vurdert sammensetningen nøyere siden de antas å være like i begge behandlingsarmer og har liten betydning for resultatet.

Inkluderingen av TKI-kostnader i komparatorarmen og i helsestadiet «PD off» i intervensjonsarmen, samt harmonisering av BSC mellom armene øker de totale kostnadene i begge armer i modellen. Dette vurderes som nødvendig for å sikre at modellen reflekterer norsk klinisk praksis. Endringene påvirker ikke IKER betydelig, da de gjelder relativt likt for begge armer. Valg av behandling i «PD off» helsestadium i intervensjonsarmen har derimot stor betydning for IKER. DMP presenterer derfor en scenarioanalyse der ripretinib, med dosering ihht. INVICTUS, brukes i «PD off» i stedet for behandling med andre TKI-er.

DMPs konklusjon om andre relevante legemiddelkostnader

DMP inkluderer legemiddelkostnader for imatinib, regorafenib, pazopanib og kabozantinib i komparatorarmen og i helsestadiet uten aktiv behandling i intervensjonsarmen.

DMP godtar bruk av kostnader for BSC i begge behandlingsarmer, men endrer det slik at andelen som er målt i intervensjonsarmen gjelder for begge armene både i «PFS» og «PD» helsestadium.

3.7.3 Administrasjonskostnader

Innsendt dokumentasjon

Deciphera legger til grunn at det ikke er administrasjonskostnader for ripretinib eller BSC.

DMPs vurdering

De fleste legemidler i den helseøkonomiske analysen antas å bli administrert oralt slik at det ikke påløper ekstra ressursbruk eller kostnader. DMP mener det kan være administrasjonskostnader knyttet til noen av legemidlene i BSC, men disse vil sannsynligvis være små. Kostnaden vil også være tilnærmet lik i begge armer etter DMP endrer BSC sammensetningen til å være lik i intervensjon- og komparatorarmen. DMP godtar derfor eksklusjon av administrasjonskostnader. De andre TKI-ene som

også inkluderes i analysen forventes heller ikke å ha kostnader knyttet til administrasjonen, da det er tabletter.

DMPs konklusjon om administrasjonskostnader

DMP legger til grunn det samme som Deciphera.

3.7.4 Kostnader ved uønskede hendelser

Innsendt dokumentasjon

Deciphera har inkludert kostnader for uønskede hendelser som beskrevet i kapittel 3.6.2. Kostnadene er basert på ulike DRG koder og er implementert i modellen som en engangskostnad i første syklus. Engangskostnaden er basert på andelen pasienter som opplever hver enkelt hendelse multiplisert med enhetskostnaden for hendelsen. Enhetskostnadene er oppsummert i Tabell 24 og engangskostnaden for hver av behandlingsarmene i Tabell 25.

Tabell 24. Enhetskostnader uønskede hendelser (kilde: innsendt dokumentasjon).

Uønsket hendelse	DRG kode	Enhetskostnad (NOK)
Anemi	395 - sykdommer i røde blodlegemer >17 år	27 121
Smerter i abdomen	806H - Poliklinisk behandling av mage-tarmlidelser med infusjon av særskilte legemidler	7 818
Hypertensjon	DRG 05MA11	18 261

Tabell 25. Totale kostnader relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser, per pasient, i de to behandlingsarmene (kilde: Innsendt dokumentasjon).

	Total kostnad (NOK)
Intervensjonsarm (Ripretinib + BSC)	7 654
Komparatorarm (Ingen aktiv behandling + BSC)	7 040

DMPs vurdering

Som følge av at DMP har endret behandlingen i komparatorarmen fra ingen aktiv behandling + BSC til TKI-behandling + BSC vurderes det som en rimelig antagelse at andelen pasienter som opplever uønskede hendelser i komparatorarmen settes lik intervensjonsarmen. Dette begrunnes med at begge armene nå inkluderer TKI-behandling, som forventes å ha en tilsvarende bivirkningsprofil. Se kapittel 3.6.2 for vurdering av andel pasienter som opplever uønskede hendelser.

Antagelsene som ligger til grunn for kostnadene ved uønskede hendelser inkluderer at hendelsene rammer armene på samme måte, og at enhetskostnadene basert på DRG-koder er representative for norsk klinisk praksis. Disse vurderes som rimelige og de har liten innvirkning på det totale resultatet. DMP har derfor ikke undersøkt kostnadene nøye.

Implementeringen av kostnadene som en engangskostnad i første syklus er en forenkling som antas å være rimelig.

DMPs konklusjon om kostnader ved uønskede hendelser

DMP aksepterer Decipheras modellering, men justerer andelen pasienter med uønskede hendelser i komparatorarmen til å være lik intervensjonsarmen.

3.7.5 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell

Innsendt dokumentasjon

Deciphera har estimert kostnader forbundet med helsestadier i den helseøkonomiske modellen ved å benytte flere enhetskostnader. Kostnadene er delt inn i to kategorier: ressursbruk som påløper hver syklus, og ressursbruk som er nødvendig før behandlingsstart. Tabell 26 gir en oversikt over ressursbruken som er inkludert i modellen for de ulike helsestadiene. Årlige besøk er omregnet til antall ganger per syklus i modellen. Ressursbruken er hentet fra NICE sin vurdering TA488 (NICE 2017b) for pasienter med GIST og er deretter validert av en norsk kliniker for å tilpasses norsk klinisk praksis (kilde: innsendt dokumentasjon).

Tabell 26. Kostnader forbundet med helsestadier i modellen (kilde: innsendt dokumentasjon).

Ressurs	Frekvens ripretinib	Frekvens BSC	Enhetskostnad [NOK]	DRG kode / type test/ressursbruk	Referanse
CT undersøkelse	PFS: 4,3/år PD(t): 4,3/år PD: 3,6/år	PFS: 0 PD: 0	2 600	CT	Evidia (17)
MR undersøkelse	PFS: 1,5/år PD(t): 1,5/år PD: 1,5/år	PFS: 0 PD: 0	3 200	MR	Evidia (17)
Blodprøve	PFS: 8,2/år PD(t): 8,2/år PD: 5,9/år	PFS: 4,8/år PD: 5,9/år	148	701a - Taking av prøver til laboratorieundersøkelse	Normaltariff for avtalespesialister 2024. (18)
Lever- funksjonstest	PFS: 8,2/år PD(t): 8,2/år PD: 5,6/år	PFS: 4,7/år PD: 5,6/år	64	708b - Analyse av ALAT og GT.	Normaltariff for avtalespesialister 2024. (18)
Poliklinisk konsultasjon	PFS: 8,5/år PD(t): 8,5/år PD: 7,5/år	PFS: 6,6/år PD: 7,5/år	870	3ad -Konsultasjon hos spesialist.	Normaltariff for avtalespesialister 2024. (18)
Palliativ kirurgi	Engangs, i PFS og PD stadium	Engangs, i PFS og PD stadium	118 237,22	155B - Andre operasjoner på spiserør, magesekk og tolvf. >17 år u/bk	Innsatsstyrt finansiering 2024. (19)

Palliativ radioterapi	Engangs, i PFS og PD stadium	Engangs, i PFS og PD stadium	1 880,93	851X - Poliklinisk ekstern strålebehandling ved andre tilstander	Innsatsstyrt finansiering 2024.(19)
-----------------------	------------------------------	------------------------------	----------	--	-------------------------------------

Abbreviations: CT: Computed tomography, NOK: Norske Kroner, DRG: Diagnosis Related Group, MRI: Magnetic Resonance Imaging, PD: Progressive disease, PFS: Progression free survival.

Kostnader knyttet til ressursbruk før behandlingsstart er implementert som en engangskostnad i første modellsyklus. Ifølge en nordisk ekspert konsultert av Deciphera, er det usannsynlig at alle pasientene som skal behandles med ripretinib vil gjennomgå MR, CT, blodprøver eller leverfunksjonstester før behandlingsstart, da slike undersøkelser allerede er gjennomført ved progresjon i tidligere behandlingslinjer. Antagelsen om at 100 % av pasientene blir undersøkt før behandlingsstart vurderes derfor av Deciphera som konservativ. Ressursbruk og andel pasienter som mottar behandling før behandlingsstart er oppsummert i Tabell 26 og Tabell 27.

Tabell 27. Andel pasienter som blir undersøkt eller mottar behandling før behandlingsstart.

Ressurs	Andel pasienter ripretinib	Andel pasienter BSC
CT undersøkelse	100 %	0 %
MR undersøkelse	0 %	0 %
Blodprøve	100 %	0 %
Leverfunksjonstest	100 %	0 %
Palliativ kirurgi	PF: 10 %, PD: 10 %	PF: 10 %, PD: 10 %
Palliativ radioterapi	PF: 20 %, PD: 20 %	PF: 20 %, PD: 20 %

Abbreviations: BSC: Best supportive care, CT: Computed tomography, MRI: Magnetic resonance imaging, PD: Progressive disease, PF: Progression-free
Source: Data on file: (20)

DMPs vurdering

DMP vurderer at enhetskostnadene stort sett er i samsvar med DMPs retningslinjer. Likevel oppdaterer DMP kostnadene for poliklinisk konsultasjon hos spesialist og blodprøver til henholdsvis 821 kr og 140 kr, basert på DMPs enhetskostnadsdatabase.

DMP er enige i beregningen av kostnader forbundet med helsestadier som er brukt i modellen. Siden DMP har inkludert TKI-behandling i komparatorarmen, vurderes det som rimelig at ressursbruken i komparatorarmen justeres til å være lik ressursbruken i intervensjonsarmen. Dette er fordi ressursbruken opprinnelig er basert på NICE sin vurdering av regorafenib som er en TKI-behandling. Denne tilnærmingen støttes også av medisinske fageksperter som DMP har konsultert. Denne ressursbruken blir også inkludert for helsestadiet «PD off» i intervensjonsarmen, da denne også endres til å være behandling med TKI-er. Ved å justere ressursbruken i komparatorarmen til å være lik intervensjonsarmen sikres det at kostnadene reflekterer en realistisk behandling av GIST-pasienter i norsk klinisk praksis. Dette bidrar til en mer rettferdig sammenligning mellom behandlingsarmene.

Det samme gjelder andelen pasienter som blir undersøkt eller mottar behandling før behandlingsstart. Selv om dette er en konservativ tilnærming, da de fleste pasienter kan ha blitt undersøkt ved progresjon i tidligere behandlingslinjer, vil kostnadene være like i begge behandlingsarmer.

DMPs konklusjon om kostnader forbundet med helsestadier

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Deciphera, men gjør følgende endringer:

Kostnader til poliklinisk konsultasjon hos spesialist og blodprøve oppdateres.

Ressursbruk i ulike helsestadier settes lik i begge behandlingsarmer for alle helsestadier.

3.7.6 Øvrige kostnader

Innsendt dokumentasjon

Deciphera har inkludert transportkostnader i sin helseøkonomiske modell. Kostnadene er hentet fra DMPs enhetskostnadsdatabase justert til 2024-verdi. Transportkostnadene er knyttet til CT-undersøkelser, MR-undersøkelser og poliklinisk konsultasjon. Det er antatt at blodprøver og leverfunksjonstester ikke krever ekstra reiser til sykehus, da disse utføres i forbindelse med de andre undersøkelsene.

I tillegg antar Deciphera at hvert sykehusbesøk varer én time i gjennomsnitt. Kostnaden for pasientens tidsbruk er inkludert i modellen for CT-undersøkelser, MR-undersøkelse og poliklinisk konsultasjoner, med frekvens som beskrevet tidligere (Tabell 26 og Tabell 27). Tabell 28 gir en oversikt over kostnadene for pasientreiser og tidsbruk.

Tabell 28. Kostnader for pasientreiser og tidsbruk.

Type ressurs	Kostnad	Referanse
Pasientreise	1 746,80 (t/r)	Enhetskostnadsdatabasen
Tidsbruk	404,80 (1t)	Enhetskostnadsdatabasen

Deciphera har også inkludert kostnader for livets slutfase, som er hentet fra DMP sin enhetskostnadsdatabase. Denne kostnaden er 68 809 NOK og er modellert som en engangskostnad som inntreffer når pasienten dør.

DMPs vurdering

I Decipheras grunnanalyse er det hovedsakelig ressursbruk i intervensjonsarmen som krever transport og tidsbruk på sykehus. Siden DMP endrer komparatorarmen fra ingen aktiv behandling til TKI-behandling og justerer ressursbruken til å være lik mellom armene, vil det også være behov for transport og tidsbruk i komparatorarmen. Kostnadene for transport og tidsbruk er i henhold til DMPs retningslinjer. Selv om det kan være variasjoner i tidsbruk for undersøkelsene som er nødvendige, vurderes én time som en rimelig tilnærming for å estimere tidskostnader.

Når transportkostnadene og tidsbruk er forventet å være lik i begge armer, kunne de i prinsippet blitt fjernet fra analysen. DMP velger imidlertid å beholde disse kostnadene i modellen, da overlevelsen er forventet å være lengre i intervensjonsarmen, noe som kan føre til høyere totale transportkostnader og pasienttid i denne armen.

Kostnadene knyttet til livets slutfase er i samsvar med DMPs retningslinjer og aksepteres uten endringer.

DMPs konklusjon om øvrige kostnader

DMP godtar Decipheras kostnader for transport og pasienttid og inkluderer disse kostnadene i komparatorarmen for å reflektere lik ressursbruk i begge behandlingsarmer.

DMP godtar Decipheras inkludering av kostnader for livets slutfase.

4. Analyseresultater

4.1 Kostnad-per-QALY analyse

Her presenteres resultater basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen. I firmaets grunnanalyse er prisen på ripretinib basert på Decipheras innsendte pris, da det ikke var søkt om maksimal AUP på innsendingstidspunktet. Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater med konfidensielle priser er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

4.1.1 Firmaets grunnanalyse

Tabell 29. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på innsendt pris for ripretinib og maksimal AUP uten mva. for resterende legemidler. Per pasient. Diskonterte tall.

	Ripretinib	Ingen aktiv behandling	Differanse
Totale kostnader (NOK)	3 603 810	130 092	3 473 718
Totale QALYs	2,09	0,25	1,84
Totale leveår	3,12	0,37	2,75
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			1 886 757
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			1 262 348

4.2 DMPs hovedanalyse

Basert på DMPs vurderinger i kapitlene over har DMP gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i Deciphera sin analyse bortsett fra følgende:

- Påfølgende behandling i intervensjonsarm
- Forutsetninger i komparatorarm, herunder behandlingsbytte
- Framskrivning av OS
- Nyttevekter
- Nyttetap for bivirkninger
- Svinn ved behandling med ripretinib
- Doseeskalering av ripretinib
- Sammensetning av støttebehandling
- Legemiddelkostnader i BSC
- Kostnader for uønskede hendelser
- Ressursbruk knyttet til ulike helsestadier
- Enkelte enhetskostnader

Analysene ble gjennomført før endelig pris på ripretinib var fastsatt. En lavere, innsendt plassholderpris på [REDACTED] (uten mva.) ble benyttet i deler av analysearbeidet. Prisen (AUP) på ripretinib ble bestemt i slutten av saksutredningen og fastsatt til 223 827 kr (uten mva.). DMPs hovedanalyse (Tabell 31) er i ettertid oppdatert med korrekt fastsatt pris, mens øvrige analyser (inkludert scenarioanalyser) fremdeles reflekterer den lavere plassholderprisen.

I tabellen under presenteres effekten av de ulike endringene DMP har gjort med utgangspunkt i Decipheras grunnanalyse. Effekten av de ulike endringene presenteres enkeltvis, ikke aggregert.

Endring i de ulike forutsetningene kan påvirke hverandre i samme retning eller motvirke hverandre. Det er dermed ikke mulig å summere alle endringene i tabellen under.

Tabell 30. Enkeltvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i Decipheras grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. og innsendt pris for ripretinib. Per pasient. Diskonterte tall.

Forutsetning	Decipheras grunnanalyse	DMPs hovedanalyse	Begrunnet i kapittel	IKER (± endring) (NOK)
IKER i Deciphera sin grunnanalyse				1 886 757
Påfølgende behandling intervensjonsarm	Ingen påfølgende behandling i «PD off»	Sammensetning av TKI-er i «PD off» helsestadium	3.4.3	2 081 182 (+ 194 424)
Behandling i komparatorarm	Ingen aktiv behandling	Sammensetning av TKI-er i PFS og PD helsestadium	3.5.3	1 711 033 (- 175 724)
Framskrivning OS	Behandlingsbyttejustert Log-normal i begge armer	Ikke behandlingsbyttejustert Weibull i begge armer	3.6.1.2	3 872 063 (+ 1 985 306)
Nyttevekter	Behandlingsspesifikke nyttevekter	Lik nyttevekter i samme helsetilstand for intervensjon og komparator	3.6.3	1 833 020 (- 53 738)
Nyttetap bivirkninger	Beskrevet, men påvirker ikke IKER	Ikke nyttetap som følge av bivirkninger	3.6.3	1 886 757 (+ 0)
Svinn	Ingen svinn	2,9 % svinn med ripretinib behandling	3.7.1	1 890 126 (+ 3 369)
Doseeskalering av ripretinib	Ingen doseeskalering	Doseeskalering ihht INVICTUS, [REDACTED] i intervensjonsarmen	3.7.1	2 401 268 (+ 514 510)
Sammensetning av støttebehandling	Ulik mellom behandlingsarmene	BSC i komparatorarm endres til å være lik BSC intervensjonsarm	0	1 890 880 (+ 4 123)
Legemiddelkostnader i BSC	Annen pris på paracetamol, imodium og kaliumklorid	Oppdatert pris på de tre legemidlene	0	1 886 125 (- 632)
Kostnader for uønskede hendelser	Ulik andel uønskede hendelser	Lik andel uønskede hendelser	3.7.4	1 886 424 (- 333)
Ressursbruk knyttet til helsestadier	Ulik frekvens av ressursbruk	Lik ressursbruk i begge armene	3.7.5	1 908 016 (+ 21 258)
Enhetskostnader	Annen pris for besøk i spesialisthelsetjeneste og blodprøve	Oppdatert enhetspris	3.7.5	1 886 085 (- 673)

Resultater fra DMPs hovedanalyse:

Tabell 31. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Ripretinib	Andre TKI	Differanse
Totale kostnader (NOK)	5 086 729	534 229	4 552 500
Totale QALYs	1,61	0,74	0,87
Totale leveår	2,31	1,07	1,24
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			5 226 383
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			3 670 749

4.2.1 Analyser av usikkerhet

Sensitivitetsanalyser

- I tabellen under presenteres resultatene fra utførte enveis sensitivitetsanalyser. Ulike intervaller er testet. I enveis sensitivitetsanalyser basert på DMPs hovedanalyse (analysen er basert på plassholderpris oppgitt av firma, ikke fastsatt maksimalpris) betyr følgende parametere mest for modellresultatene:
- Legemiddelpris ripretinib

Tabell 32. Sensitivitetsanalyser på DMPs hovedanalyse, basert på maksimal AUP uten mva. og innsendt pris for ripretinib.

	Parameter	Nedre terskel (± endring fra DMPs hovedanalyse, NOK)	Øvre terskel (± endring fra DMPs hovedanalyse, NOK)
IKER i DMPs hovedanalyse (NOK)		5 001 562	
1	Legemiddelpris ripretinib ± 20 %	4 037 185 (- 964 377)	5 965 939 (+ 964 377)
2	Startalder 60,1 (48,72)	5 078 175 (+ 76 613)	5 023 177 (+ 21 615)
3	Andel som får doseeskalert ripretinib ██████████	4 846 148 (- 155 414)	5 156 976 (+ 155 414)
4	Forskjell i nyttegevinst mellom PFS og PD 0,045 (0, 0,09)	4 832 314 (- 169 248)	5 167 784 (+ 166 222)

Scenarioanalyser

DMP ønsker å belyse usikkerhet knyttet til forutsetningene i analysen av kostnadseffektivitet som kan tenkes å ha betydning for beslutningen om ripretinib skal innføres eller ikke. I tabellen under presenteres ulike plausible scenarioanalyser knyttet til DMPs hovedanalyse. Analysene er basert på plassholderpris oppgitt av firma, ikke fastsatt maksimalpris. Forskjellen i IKER mellom disse to er om lag 200 000 NOK.. Dette er scenarioer som representerer alternative, godt mulige varianter for aktuelle antagelser, og som har stor påvirkning på IKER. Andre parametere og forutsetninger er også undersøkt, men har mye mindre betydning for IKER. Derfor presenteres kun de tre aktuelle scenarioene.

Tabell 33: Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva. og innsendt pris for ripretinib.

	Parameter/ forutsetning	DMPs hovedanalyse	Scenario- analyse	IKER (± endring fra hovedanalyse) (NOK)
Resultat i DMPs hovedanalyse				5 001 562
1	Dosering ripretinib	Doseeskalering ihht INVICTUS	Dosering basert på SPC	3 913 665 (- 1 087 897)
2	Behandlingslengde ripretinib	Følger TTD+PFS kurven fra INVICTUS	Ingen behandlingsstopp	9 385 536 (+ 4 383 974)
3	Framskrivning av OS i intervensjonsarm og komparatorarm	Ikke justert for behandlingsbytte, Weibull i begge armer	Ikke justert for behandlingsbytte, Log-normal i begge armer	3 542 804 (- 1 458 758)

Beskrivelse av scenarioanalyser:

- Dosering ripretinib.** Effektestimatet er uavhengig av hvilken dosering som legges til grunn i modellen. Kostnadene er derimot sterkt påvirket av hvilken dosering som velges i modellen. Hovedanalysen (██████ mottar doseeskalering til 150 mg 2 ganger daglig) er basert på hva som ble gitt i studien, mens scenarioanalysen følger produktomtalen (SPC), som er 150 mg 1 gang daglig. Det er usikkert hvilket scenario som reflekterer norsk klinisk praksis best. Dersom det kan utelukkes at pasienter får tilbud om dobbel dose ved progresjon, kan scenario 1 være bedre egnet til å beskrive kostnadseffektiviteten.
- Behandlingslengde ripretinib.** Hovedanalysen modellerer behandlingslengden slik det er beskrevet i INVICTUS. I helsestadiet «PD off» ble kostnader for andre TKI-er inkludert, i og med at de fleste pasienter vil behandles med TKI. Basert på tilbakemeldinger fra norske medisinske fageksperter vil det være sannsynlig at pasientene ikke bytter behandling fra ripretinib til en annen TKI, det vil si at pasientene blir behandlet med ripretinib til de dør. Dette vil øke IKER betraktelig. Dersom det ikke innføres retningslinjer for behandlingsstopp med ripretinib må dette scenarioet vektlegges mer enn hovedanalysen.
- Framskrivning av OS.** Det er usikkert hvilken parametriseringsmodell som best framskriver OS for pasientpopulasjonen som beskrevet i 3.6.1.2. Log-normal er et alternativ som trekkes fram som et mulig scenario for å beskrive dagens kliniske praksis fra en av de medisinske fagekspertene. Dette scenarioet er mer optimistisk med hensyn til langtidsoverlevelse og reduserer IKER betydelig.

Det presiseres at disse scenarioanalysene er basert på en plassholderpris for ripretinib på ██████ (uten mva.), og ikke den endelig fastsatte AUP-prisen på 223 827 kr (uten mva.). Scenarioanalysene gir likevel riktig framstilling av påvirkning på IKER.

4.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorlighetsgraden av den aktuelle tilstanden. Alvorlighetsgraden påvirker om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet.

DMP benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter behandlet med TKI-er. Nærmere omtale finnes i Appendiks 5.

Tabell 34. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).

Alder	A	60,1
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	19,9
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	0,8
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	19,1

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 19 QALY.

4.4 DMPs vurdering av analyseresultater

I hovedanalysen er merkostnad for ripretinib sammenlignet med andre TKI-er (basert på maksimal AUP uten mva.):

5,2 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

3,7 millioner NOK per vunnet leveår

DMP har utført scenarioanalyser for å belyse usikkerheten knyttet til DMPs hovedanalyse. Parametere som har stor innvirkning på IKER, er dosering av ripretinib og behandlingens lengde av ripretinib. Et alternativt plausibelt scenario for dosering der doseringen ble endret fra at [REDACTED] mottok dobbel dose etter progresjon (INVICTUS) til at ingen mottok dobbel dose (SPC) reduserte IKER med om lag 1 million NOK. Et annet alternativt plausibelt scenario er at behandlingen med ripretinib ikke avsluttes, da økte IKER med 4,4 millioner NOK.

Valg av framskrivning av OS har også stor innvirkning på IKER. Både weibull og log-normal framskrivning produserer plausible overlevelseskurver, men ulik IKER. Den høyere overlevelsen som genereres med log-normal reduserer IKER med nesten 1,5 millioner NOK.

DMP vurderer at det er stor usikkerhet knyttet til dokumentasjonen. Stor usikkerhet knyttet til dokumentasjon og beregningsmetoder skal, alt annet likt, gi lavere prioritet, jf. Prioriteringsmeldingen.

5. Budsjettberegninger

5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med Qinlock ved 4. linje GIST i Norge

Deciphera har levert en budsjettanalyse der de kommer frem til at 16 pasienter er aktuelle for behandling med Qinlock, dersom Qinlock innføres. Dette har de kommet frem til ved å bruke en insidensrate for GIST på 16 per million, 40 % av disse med avansert GIST og antagelser om antall pasienter som blir behandlet i 1., 2., 3., og 4. linje. DMP har konferert norske medisinske fageksperter, som mener at antallet aktuelle pasienter for behandling med Qinlock vil være rundt 20 i året.

Tall fra kreftregisteret viser at 167 pasienter ble diagnostisert med GIST i 2023 (4). Dette er nesten dobbelt så mange som Deciphera har lagt til grunn i sin budsjettberegning. Om en følger de andre antagelsene om andel avansert GIST og andel som blir behandlet i de ulike behandlingslinjene, kan antall pasienter estimeres til 30 årlig.

Basert på dette, har DMP lagt til grunn at 20 pasienter årlig vil få behandling med Qinlock dersom Qinlock innføres, se Tabell 35. Dette er et noe høyere anslag enn Deciphera sitt anslag på 16 pasienter årlig, men lavere enn det som estimeres ved å ta utgangspunkt i totalt 167 GIST-pasienter årlig og ellers benytte Decipheras antagelser.

Tabell 35. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med Qinlock, dersom Qinlock blir innført	20	20	20	20	20
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med andre TKI-er, dersom Qinlock blir innført	0	0	0	0	0
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med andre TKI-er, dersom Qinlock IKKE blir innført	20	20	20	20	20

5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

DMP har hentet utgifter per pasient per år for de første fem årene fra den helseøkonomiske modellen som representerer DMPs hovedanalyse. Kostnadene er inkludert merverdiavgift (mva.) og er udiskonterte.

De regionale helseforetakene får kompensert mva. på legemidler. I budsjettberegningene benyttes imidlertid legemiddelpriser inkludert mva. slik at budsjettberegningene gjøres på samme måte uavhengig av hvor finansieringsansvaret er plassert (folketrygd eller spesialisthelsetjenesten).

Her presenteres resultater basert på maksimal AUP inkludert mva. for alle legemidler som inngår i analysen, bortsett fra Qinlock som ikke har en maksimal AUP. For Qinlock brukes innsendt pris inkludert mva. Det foreligger konfidensielle, rabatterte legemiddelpriser på ett eller flere av legemidlene, og resultater med disse prisene er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Tabell 36. Legemiddelutgifter per pasient for Qinlock og andre TKI-er. Maksimal AUP, innsendt pris for Qinlock, inkludert mva. Udiskontert.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Qinlock	2 739 929	1 176 406	599 398	371 899	257 243
Andre TKI-er	441 946	14 554	6 484	3 186	1 621

5.3 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Kostnader for spesialisthelsetjenesten samlet
- Kostnader i helse- og omsorgstjenesten samlet

I det øverste punktet listet over, inkluderes kun de direkte legemiddelkostnadene for Qinlock og andre TKI-er i analysen. DMP velger å kun beregne legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten i denne saken fordi vi mener at virkningen utover legemiddelkostnader ikke vil være av stor budsjettmessig betydning.

5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og er inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall som vist i Tabell 35, mens legemiddelkostnadene per pasient er som vist i Tabell 36.

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i Tabell 37. Budsjettanalysen ble utført før Qinlock fikk maksimal AUP og er derfor basert på den innsendte prisen i dokumentasjonspakken.

Tabell 37. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Qinlock til behandling av GIST (NOK, maksimal AUP, innsendt pris for Qinlock, inkludert mva.).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Qinlock blir innført	54 798 586	78 326 696	90 314 655	97 752 627	102 897 480
Qinlock blir ikke innført	8 838 916	9 129 986	9 259 672	9 323 401	9 355 814
Budsjettvirkning av anbefaling	45 959 670	69 196 710	81 054 982	88 429 226	93 541 667

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 93,5 millioner NOK i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP, og innsendt pris for Qinlock, inkludert mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

Referanser

1. Blay J-Y, Serrano C, Heinrich MC, Zalcborg J, Bauer S, Gelderblom H, et al. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2020;21(7):923-34.
2. Helsedirektoratet. Gastrointestinal stromal tumor (GIST) og andre sarkomer i tynntarm [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/tynntarmskreft-handlingsprogram/andre-tynntarmssvulster/gastrointestinal-stromal-tumor-gist-og-andre-sarkomer-i-tynntarm>].
3. EMA C. Assessment report Qinlock. 2021.
4. Kreftregisteret. Resultater og forbedringstiltak fra Kvalitetsregister for sarkom. Kreftregisteret; 2024 07.05.24.
5. Vincenzi B, Nannini M, Badalamenti G, Grignani G, Fumagalli E, Gasperoni S, et al. Imatinib rechallenge in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors following progression with imatinib, sunitinib and regorafenib. *Ther Adv Med Oncol*. 2018;10:1758835918794623.
6. Helsedirektoratet. Sarkomer - handlingsprogram [Behandling av metastatisk sykdom/livsforlengende og palliativ behandling]. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/sarkomer-handlingsprogram/behandling-av-metastatisk-sykdom-livsforlengende-og-palliativ-behandling/medikamentell-behandling>.
7. von Mehren M, Heinrich M, George S, Zalcborg JR, Bauer S, Gelderblom H, et al. Ripretinib as ≥4th-line treatment in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor: Long-term update from the phase III INVICTUS study (ESMO Congress; 2021 Sep 16; Virtual). *Annals of Oncology*. 2021;32:S1120-S1.
8. Dudzisz-Śledź M, Bylina E, Teterycz P, Rutkowski P. Treatment of Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST): A Focus on Older Patients. *Drugs Aging*. 2021;38(5):375-96.
9. Summary of product characteristics [Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230224158366/anx_158366_en.pdf].
10. Hoyle M, Crathorne L, Peters J, Jones-Hughes T, Cooper C, Napier M, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of cetuximab (mono- or combination chemotherapy), bevacizumab (combination with non-oxaliplatin chemotherapy) and panitumumab (monotherapy) for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy (review of technology appraisal No.150 and part review of technology appraisal No. 118): a systematic review and economic model. *Health Technol Assess*. 2013;17(14):1-237.
11. Harrow BS, Eaton CB, Roberts MB, Assaf AR, Luo X, Chen Z. Health utilities associated with hemoglobin levels and blood loss in postmenopausal women: the Women's Health Initiative. *Value Health*. 2011;14(4):555-63.
12. Doyle S, Lloyd A, Walker M. Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2008;62(3):374-80.
13. Schöffski P, George S, Heinrich MC, Zalcborg JR, Bauer S, Gelderblom H, et al. Patient-reported outcomes in individuals with advanced gastrointestinal stromal tumor treated with ripretinib in the fourth-line setting: analysis from the phase 3 INVICTUS trial. *BMC Cancer*. 2022;22(1):1302.
14. Deciphera. DCC-2618-03-001 INVICTUS EQ-5D-3L ITT population (DCO 15JAN2021). Data on File. 2024.
15. Poole CD, Connolly MP, Chang J, Currie CJ. Health utility of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) after failure of imatinib and sunitinib: findings from GRID, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of regorafenib versus placebo. *Gastric Cancer*. 2015;18(3):627-34.
16. Hernández Alava M, Pudney S, Wailoo A. Estimating the Relationship Between EQ-5D-5L and EQ-5D-3L: Results from a UK Population Study. *Pharmacoeconomics*. 2023;41(2):199-207.
17. Evidia. Prislister Evidia 2024 [Available from: <https://www.evidia.no/pasienter/prislister/>].
18. Den Norske Legeforening. Normaltariffen 2024 [Available from: <https://normaltariffen.no/>].
19. Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering (ISF) – regelverk 2024 2024 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/tema/finansiering/innsatsstyrt-finansiering-og-drg-systemet/innsatsstyrt-finansiering-isf#regelverk>].
20. Deciphera. Key opinion leader interview - Kjetil Boye (Consultant; MD, PhD at Oslo University Hospital). Data on File. 2024.
21. Blay JY, Serrano C, Heinrich MC, Zalcborg J, Bauer S, Gelderblom H, et al. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(7):923-34.

22. Zalcborg JR, Heinrich M, George S, Bauer S, Gelderblom H, Schöffski P, et al. 1622MO Clinical benefit with ripretinib as ≥ 4 th line treatment in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST): Update from the phase III INVICTUS study. *Annals of Oncology*. 2020;31:S973-S4.
23. Deciphera. DCC-2618-03-001 INVICTUS EQ-5D-5L VAS return rates by scheduled visit during the double-blind period (up to Cycle 10) ITT population. Data cut: May 2022. Data on File. 2024.
24. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.

Appendiks 1: Litteratursøk

Bakgrunn/formål med søket

Deciphera utførte et systematisk litteratursøk med formål om å sikre en grundig gjennomgang av relevant litteratur og få en bedre forståelse av behandlingslandskapet for avansert GIST. Søket ble sist oppdatert i april 2024.

Kilder

Kilder brukt i søket var:

Databaser:

- Embase
- Medline
- Cochrane

Det ble i tillegg søkt i sammendrag fra konferanser, bibliografiene til systematiske oversikter og metaanalyser identifisert gjennom databasesøket, og nettsider hos HTA-myndigheter.

Søkestrategi/søkestreng

Ovid-plattformen ble brukt til å gjennomføre søk i de nevnte litteraturdatabasene. Data ble hentet ved å kombinere lister med søkeord for indikasjon, intervensjoner og studiedesign. Søkestreng er levert inn.

PICO, inklusjons- og eksklusjonskriterier

Totalt 1033 publikasjoner ble uavhengig vurdert basert på tittel og sammendrag i henhold til inklusjons- og eksklusjonskriteriene (trinn 1). Publikasjoner som ble inkludert i denne fasen, gikk videre til fulltekstvurdering (trinn 2). Studier som ble inkludert etter fulltekstvurdering, ble brukt for datauttrekk. Begrunnelser for ekskluderte studier ble dokumentert. To gjennomlesere gjennomgikk alle referanser og fulltekster, og eventuelle uenigheter ble løst av en tredje gjennomleser.

Tabell 38. Inklusjons- og eksklusjonskriterier brukt for vurdering av kliniske studier.

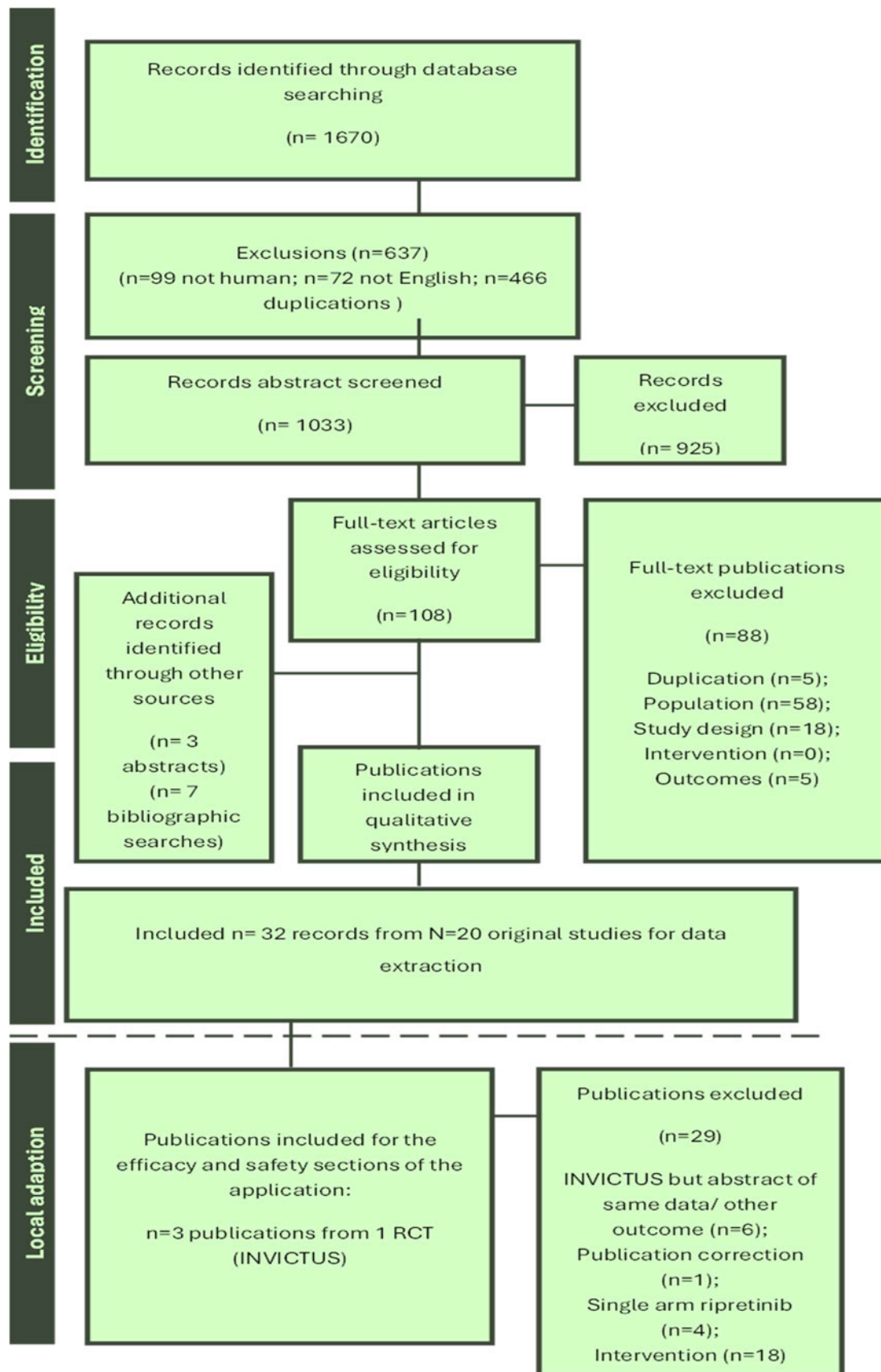
Clinical effectiveness	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Changes, local adaption
Population	Patients diagnosed with advanced/metastatic or unresectable GIST receiving fourth-line or more (≥4L) therapy	Non-human Adjuvant/neoadjuvant setting Patients with GIST, receiving 1L-3L therapy	
Intervention	Ripretinib (DCC-2618)	Studies not including the intervention listed in the inclusion criteria Adjuvant or neoadjuvant therapy Radiotherapy Surgical procedures	
Comparators	Imatinib (Gleevec, Glivec, STI571), Regorafenib (Stivarga,	Studies not including at least one of the comparators listed in the inclusion criteria	BSC only

	Bay 73-4506), Sunitinib (Sutent, SU011248)) Other interventions studied for 4L+ GIST BSC	Adjuvant or neoadjuvant therapy Radiotherapy Surgical procedures	
Outcomes	OS PFS, disease-free survival, event-free survival Response rate Duration of response, time to response Other efficacy endpoints Any safety endpoints QoL/PROs	Studies not including at least one of the outcomes listed in the inclusion criteria	OS, PFS, TTD, safety
Study design/publication type	Year limitation: 2000-current Randomised clinical trials (including extension studies) Single arm prospective interventional studies Sub-group analyses of previously published studies Systematic reviews and meta-analyses (for cross-checking only) Pooled analyses (for cross checking)	Non-human/pre-clinical studies Reviews/ editorials/notes/comments/letters Non-interventional studies Retrospective studies Observational studies Uncontrolled studies Case reports/series	Randomised clinical trials with a comparator arm Preference for peer-review over abstract of same information
Language restrictions	English language	Non-English language studies	

Abbreviations: BSC: Best supportive care, DCC-2618: Ripretinib, DFS: GIST: gastrointestinal stromal tumours, L: Line of therapy, OS: Overall survival, PFS: Progression-free survival, PROs: Patient-reported outcomes, TTD: Time to treatment discontinuation, QoL: Quality of life.

Seleksjon av studier, PRISMA

Av de 1033 publikasjonene som ble gjennomgått basert på tittel og sammendrag, ble 108 valgt ut for fulltekstvurdering. Etter fulltekstvurdering og tillegg fra kongresser, litteratursøk og clinicaltrials.gov, ble totalt 32 publikasjoner fra 20 originale studier inkludert for datauttrekk i den kliniske litteraturgjennomgangen. Av 32 vurderte publikasjoner ble 3 inkludert i søknaden. Disse omhandlet studien INVICTUS og var relevante for effekt og sikkerhet. De resterende 29 ble ekskludert.



Figur 13. PRISMA flowchart.

Inkluderte studier

Tabell 39. Karakteristika og resultater fra inkluderte studier.

Study/ID	Aim	Study design	Patient population	Intervention and comparator (sample size (n))	Primary outcome and follow-up period	Secondary outcome and follow-up period	Reason for exclusion in the dossier
Included records							
(21) (INVICTUS)	To compare the efficacy and safety of ripretinib, a switch-control tyrosine kinase inhibitor active against a broad spectrum of KIT and PDGFRA mutations, with placebo in patients with previously treated, advanced gastrointestinal stromal tumours.	RCT, phase 3 (double-blind phase)	Advanced GIST with progression on at least imatinib, sunitinib, and regorafenib or documented intolerance to any of these treatments despite dose modifications	Intervention: ripretinib + BSC (n=85) Comparator: placebo (n=44)	Progression-free survival Follow-up: randomisation until May 31, 2019	Overall survival, time to progression, time to best response, quality of life, safety. Follow-up: ongoing	Included
(7) (INVICTUS - abstract)	To present a long-term update of mature data from the INVICTUS study.	RCT, phase 3 (double-blind phase)	Patients with advanced GIST previously treated with at least imatinib, sunitinib, and regorafenib	Intervention: ripretinib + BSC (n=85) Comparator: placebo (n=43)	Progression-free survival 19 months after primary cut-off (January 15, 2021)	19 months after primary cut-off.	Included – abstract of new data cut

Study/ID	Aim	Study design	Patient population	Intervention and comparator (sample size (n))	Primary outcome and follow-up period	Secondary outcome and follow-up period	Reason for exclusion in the dossier
(22) (INVICTUS - abstract)	To report the updated safety results for ripretinib with an additional 9 months of follow-up.	RCT, phase 3 (double-blind phase)	Advanced GIST with progression on at least imatinib, sunitinib, and regorafenib or documented intolerance to any of these treatments despite dose modifications	Intervention: ripretinib + BSC (n=85) Comparator: placebo (n=43)	Progression-free survival Follow-up: until disease progression	Overall survival, safety. Follow-up: cut-off 9 months after primary results	Included – abstract of new data cut

DMP sin vurdering

Det er søkt i et bredt utvalg av kilder, i tillegg til referanselisten til identifiserte systematiske oversikter. Søk og seleksjon ble utført av to personer uavhengig og uenighet løst ved en tredje gjennomleser.

Appendiks 2: Relevante pågående studier for ripretinib

Tabell 40. Oppsummering av relevante pågående studier for ripretinib.

A Study of Ripretinib vs Sunitinib in Patients With Advanced GIST With Specific KIT Exon Mutations Who Were Previously Treated With Imatinib (INSIGHT)	
Study ID (NCT number)	NCT05734105
Study design	INSIGHT is a Phase 3, 2-arm, randomised, open-label, global, multicentre study comparing the efficacy of ripretinib to sunitinib in participants with GIST who progressed on first-line treatment with imatinib, harbour co-occurring KIT exons 11+17/18 mutations, and are without KIT exon 9, 13, or 14 mutations. Upon disease progression as determined by an independent radiologic review, participants randomised to sunitinib will be given the option to either crossover to receive ripretinib 150 mg QD or discontinue sunitinib.
Study location(s)	US, Australia, Brazil, Canada, Chile, France, Germany, Italy, Korea, Netherlands, Poland, Spain, Taiwan, UK
Population	INSIGHT has an estimated population of 54 patients, the recruiting process is ongoing. Main inclusion criteria are: • Male or female ≥ 18 years of age. • Histologic diagnosis of GIST with co-occurring KIT exons 11+17/18 mutations confirmed by ctDNA sample. • Participants must have advanced GIST and radiologic progression on imatinib treatment. • ECOG performance status of ≤ 2 at screening. • Female participants of childbearing potential must have a negative pregnancy test at screening and prior to the first dose of study drug. • Participants of reproductive potential must agree to follow contraception requirements. • Participants must have at least 1 measurable lesion according to mRECIST v1.1 within 21 days prior to the first dose of study drug. • Adequate organ function and bone marrow reserve based on laboratory assessments performed at screening. • Resolution of all toxicities from prior therapy to Grade ≤ 1 (or participant baseline) within 1 week prior to the first dose of study drug. Main exclusion criteria are: • History of KIT exon 9 mutation or detection of KIT exon 9, 13, or 14 mutations in a ctDNA sample. • Has known active central nervous system metastases. • New York Heart Association Class II-IV heart disease, myocardial infarction within 6 months of Cycle 1 Day 1, active ischemia or any other uncontrolled cardiac condition such as angina pectoris, clinically significant cardiac arrhythmia requiring therapy, uncontrolled hypertension, or congestive heart failure. • Use of strong or moderate inhibitors or inducers of cytochrome P450 (CYP) 3A prior to the first dose of study drug, and consumption of grapefruit or grapefruit juice within 14 days prior to the first dose of study drug. • Major surgeries (e.g., abdominal laparotomy) within 4 weeks of the first dose of study drug.

	- Known human immunodeficiency virus or hepatitis C infection only if the participant is taking medications that are excluded per protocol, acute or chronic hepatitis B, or acute or chronic hepatitis C infection. - Gastrointestinal abnormalities including, but not limited to: - inability to take oral medication - malabsorption syndromes - requirement for intravenous alimentation - Any active bleeding excluding hemorrhoidal or gum bleeding
Intervention	150 mg QD of ripretinib (3×50 mg tablets) will be dosed continuously in repeated 42-day cycles.
Comparator	50 mg QD of sunitinib (4×12.5 mg capsules) will be dosed in 42-day cycles. Sunitinib will be given continuously for 4 weeks with a 2-week break.
Primary endpoint	The primary endpoint is progression-free survival (PFS), defined as the time from randomisation until documented progressive disease based on IRR per mRECIST or death due to any cause, whichever occurs first.
Key secondary endpoints	Secondary endpoints include overall survival (OS) and objective response rate (ORR).
Primary data cut	Not available – study is currently recruiting
Estimated completion date	2027-12
Relevance of this study for the decision problem	Phase 3 study comparing the efficacy of ripretinib to sunitinib in participants with GIST who progressed on first-line treatment with imatinib, harbour co-occurring KIT exons 11+17/18 mutations, and are without KIT exon 9, 13, or 14 mutations. This study provides further support for the tolerability of ripretinib, providing further safety data among advanced GIST patients.
A Study of DCC-3116 in Combination With Anticancer Therapies in Participants With Advanced Malignancies	
Study ID (NCT number)	NCT05957367
Study design	This is a Phase 1/2, multicentre, open-label study of DCC-3116 in combination with anticancer therapies. Modules within the master protocol are defined according to different combinations of DCC-3116 with other anticancer agents.
Study location(s)	US (Oregon, Pennsylvania, Ohio, New York, Michigan, Florida, California)
Population	The estimated population is 94 patients, the recruiting process is ongoing. Main inclusion criteria: - Male or female ≥18 years of age - Module A: Part 1 and Part 2: - Module A Part 1 and Part 2 DCC-3116 combination closed on January 8, 2024, with no participants enrolled. - Module B: Only for Part 1 (Safety/Dose-finding): - Pathologically confirmed diagnosis of GIST with a KIT or platelet-derived growth factor receptor alpha (PDGFRA) mutation - Must have progressed on at least one approved systemic regimen given in the locally advanced or metastatic setting or have documented intolerance to it

	• Must not have received prior ripretinib treatment • Module B: Only for Part 2 (Expansion) • Pathologically confirmed GIST with documented mutation in KIT exon 11 • Must have progressed on imatinib given in the locally advanced or metastatic setting or have been intolerant to imatinib and may not have received additional systemic therapy for GIST • Measurable disease • Must have a life expectancy of more than 3 months and an ECOG performance status of 0-1 • Adequate organ function and bone marrow reserve based on laboratory assessments performed at Screening • Must provide a fresh tumour biopsy and an archival tumour tissue sample, if available • Must agree to provide an on-treatment biopsy Main exclusion criteria: • Must not have received the following within the specified time periods prior to the first dose of study drug: • Medications, including anticancer therapies, that are known strong or moderate inhibitors or inducers of CYP3A4 or P-glycoprotein including certain herbal medications (e.g., St. John's wort): 14 days or 5×the half-life of the medication (whichever is longer) • Other anticancer therapies and any investigational therapies with a known safety and PK profile: 14 days or 5×the half-life of the medication (whichever is shorter) • Investigational therapies with unknown safety and PK profile: 28 days. If there is enough data on the investigational therapy to assess the risk for drug-drug interactions and late toxicities of prior therapy as low, the Sponsor's Medical Monitor may approve a shorter washout of 14 days • Grapefruit or grapefruit juice: 14 days • Have not recovered from all clinically relevant toxicities from prior therapy • New York Heart Association Class III or IV heart disease, active ischemia, or any other uncontrolled cardiac condition, clinically significant cardiac arrhythmia requiring therapy, uncontrolled hypertension, congestive heart failure, or myocardial infarction within 6 months prior to the first dose of study drug • Symptomatic central nervous system metastases or presence of leptomeningeal disease • Malabsorption syndrome • Bone disease that requires ongoing treatment or has required treatment within 6 months of signing the informed consent form • Radiation for indications other than bone disease must have been completed 4 weeks prior to first dose of study drug, unless it consisted of limited field palliative radiation, including whole brain radiation, which must have been completed at least 2 weeks prior to first dose of study drug • Major surgery within 4 weeks of the first dose of study drug • Active HIV, Hepatitis B or Hepatitis C infection
Intervention	150 mg QD of ripretinib (3×50 mg tablets) will be dosed continuously in repeated 42-day cycles.
Comparator	50 mg QD of sunitinib (4×12.5 mg capsules) will be dosed in 42-day cycles. Sunitinib will be given continuously for 4 weeks with a 2-week break.
Primary endpoint	Incidence of adverse events (identification of the observed adverse events and serious adverse events associated with DCC-3116 in combination with other anticancer therapies.

	Recommended Phase 2 Doses (RP2D) (identification of the dose-limiting toxicities for each dose level tested and determine the recommended Phase 2 doses of DCC-3116 in combination with other anticancer therapies. ORR (proportion of participants who achieve CR or PR per histology-specific consensus response criteria)
Key secondary endpoints	• Duration of response (DoR) (defined as the time interval from the time that the measurement criteria are first met for CR or PR (whichever is first recorded) per histology-specific consensus response criteria until the first date that the progressive disease is objectively documented or death, whichever occurs first.) • Disease Control Rate (DCR) (defined as the proportion of participants who achieve CR, PR, or stable disease per histology-specific consensus response criteria.) • Time to response (defined as the time from initiation of treatment until the first assessment demonstrating CR or PR per histology-specific consensus response criteria.) • PFS (PFS is defined as the time from initiation of treatment until documented disease progression per histology-specific consensus response criteria or death, whichever occurs first.) • OS (defined as the time from initiation of treatment until death.) • Maximum observed concentration (defined as the maximum observed concentration of DCC-3116 combinations.) • Time to maximum observed concentration (defined as the time to maximum plasma concentration of DCC-3116 combinations.) • Minimum observed concentration (defined as the minimum observed concentration of DCC-3116 combinations.) • Area under the concentration-time curve (AUC) (defined as the AUC of DCC-3116 combinations.)
Primary data cut	Not available – study is currently recruiting
Estimated completion date	2027-06
Relevance of this study for the decision problem	Evaluation of ripretinib/DCC-3116 combination therapy safety profile and response in advanced GIST which previously showed improved outcomes in a GIST xenograft model.
A Phase 1 Open-Label Study to Evaluate the Effect of Ripretinib on the Pharmacokinetics of a Sensitive CYP3A Probe Substrate (Midazolam) in Patients with Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST)	
Study ID (NCT number)	Not available
Study design	The trial will be a Phase 1, open-label, multicentre, single-arm, drug-drug interaction (DDI) study in patients with advanced GIST whose disease has progressed on or who have intolerance to at least 3 lines of prior tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapies.
Study location(s)	4 sites in Spain, 1 in Italy and 1 in the Netherlands
Population	The estimated population is 30 patients. Main inclusion criteria:

	Key inclusion criteria were patients aged 18 years or older with a histologically confirmed GIST and must have progressed on or had an intolerability to at least 3 lines of prior TKI therapies. Main exclusion criteria: Key exclusion criteria included anticancer therapy received within 14 days or five times the half-life (whichever was longer) before the first dose of study drug and patients who have had prior treatment with ripretinib.
Intervention	Participants will receive a single dose of midazolam 2 mg on Cycle 1 Day 1 under fasting conditions (no food or drink including water for at least 2 hours before dosing and 4 hours after dosing). Beginning on Cycle 1 Day 3, participants will receive ripretinib 150 mg QD (3×50-mg tablets). On Cycle 1 Day 12, midazolam 2 mg will be administered under fasting conditions (no food or drink including water for at least 2 hours before dosing and 4 hours after dosing) simultaneously with ripretinib (ripretinib must be taken within 1 to 2 minutes after midazolam).
Comparator	Single-arm Study
Primary endpoint	- The primary objective is to assess the effect of ripretinib on the PK parameters of CYP3A probe substrate midazolam in participants with advanced GIST. Primary endpoints include: - Maximum observed concentration (C_{max}) - AUC from time 0 up to time t (AUC_{0-t}), where it is the last timepoint at which the concentration is above the lower limit of quantification and AUC from time 0 and extrapolated to infinity (AUC_{0-∞}).
Key secondary endpoints	The secondary objective is to further evaluate the safety and tolerability of ripretinib when administered alone and in combination with midazolam. Other secondary endpoints include: - treatment-emergent adverse events - serious adverse events - dose reduction - interruption, or discontinuation of study drug due to toxicity and changes from baseline in vital signs and clinical laboratory parameters through Cycle 1 Day 14
Primary data cut	Not available
Estimated completion date	2027-06
Relevance of this study for the decision problem	Ripretinib is mostly cleared by cytochrome P450 enzyme 3A4/5 (CYP3A4/5) while CYP3A4 metabolises midazolam into its active form. Therefore, this study evaluates the effect of ripretinib on midazolam pharmacokinetics to determine compatibility.

Abbreviations: AUC: Area under the concentration-time curve, ctDNA: circulating tumour DNA, CYP: Cytochrome P450, DCR: Disease control rate, DoR: Duration of response, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, GIST: Gastrointestinal stromal tumour, HIV: Human immunodeficiency virus, IRR: Independent radiological review, KIT: Receptor tyrosine kinase, mRECIST: modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, ORR: Objective response rate, OS: Overall survival, PDGFRA: platelet-derived growth factor receptor alpha, PFS: Progression-free survival, PK: Pharmacokinetics, QD: Quaque die, once daily, SAE: serious adverse event, TEAE: treatment-emergent adverse event

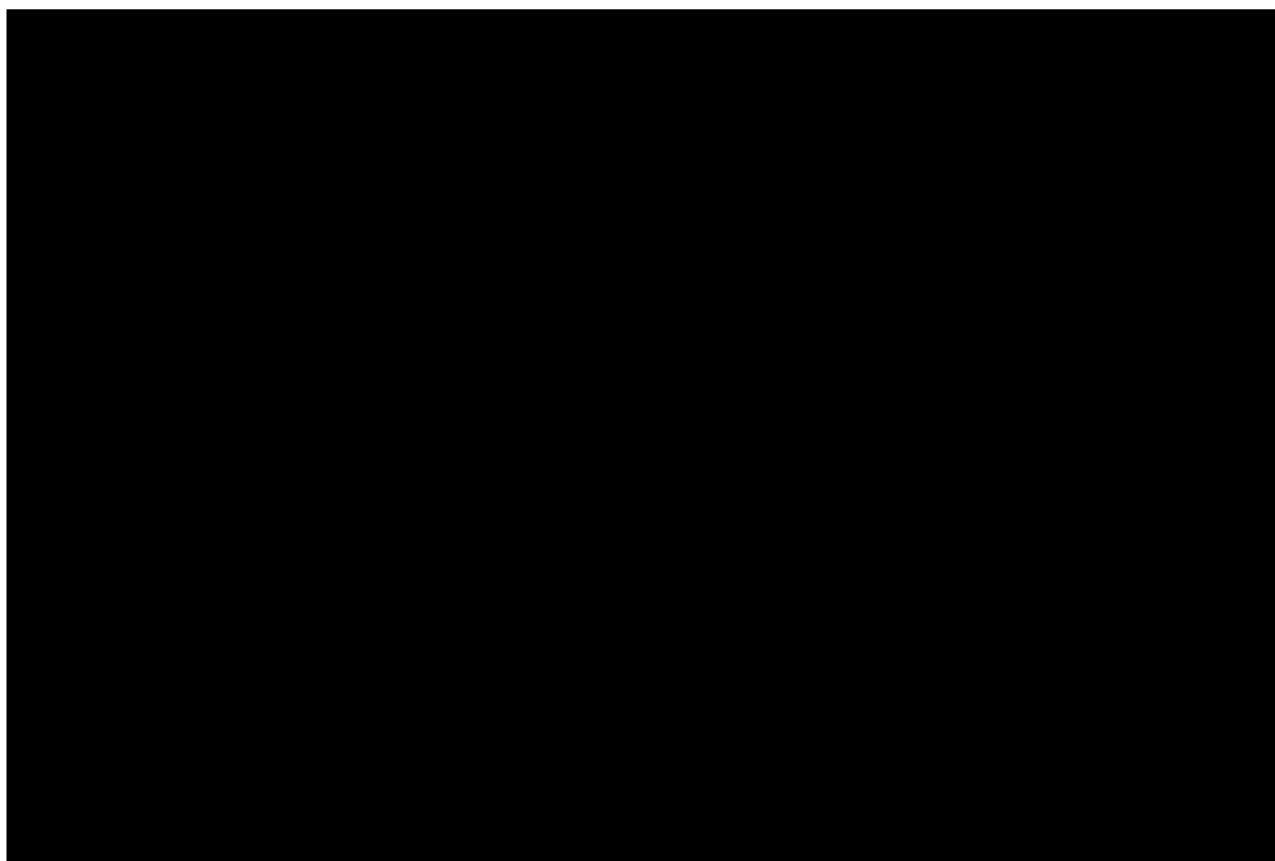
Appendiks 3: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning

Generelt

Tabell 41. Dokumentasjon levert av Deciphera for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer.

Krav til metode/dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	Leveret av Deciphera?
Teste antagelsen om proporsjonal hasard og accelerated failure time modell (for alle parametriserte endepunkter) ved: <i>Log-kumulativ hasardplott</i> <i>Schoenfeld residualplott</i> <i>Quantile-Quantile-plot</i>	Ja, ikke relevant for TTD
Beregne goodness-of-fit parameter (for alle parametriserte endepunkter) ved: <i>Akaike Information Criterion (AIC)</i> <i>Bayesian Information Criterion (BIC)</i>	Ja
Visuelt vurdere tilpasningen mellom Kaplan-Meierdata fra INVICTUS og de ulike parametriske kurvene	Ja
Vurdere uglattet og glattet plott av hasardraten fra INVICTUS (for alle parametriserte endepunkter)	Ja, utenom TTD
Vurdere klinisk og biologisk plausibilitet av de framskrevne kurvene for endepunktene ved hjelp av: <i>Eksterne data (f.eks. registerdata, resultater fra studier i tidligere faser, sammenlignbare metodevurderinger, etc.)</i> <i>Innspill fra medisinske fageksperter med kjennskap til norsk klinisk praksis</i>	Nei

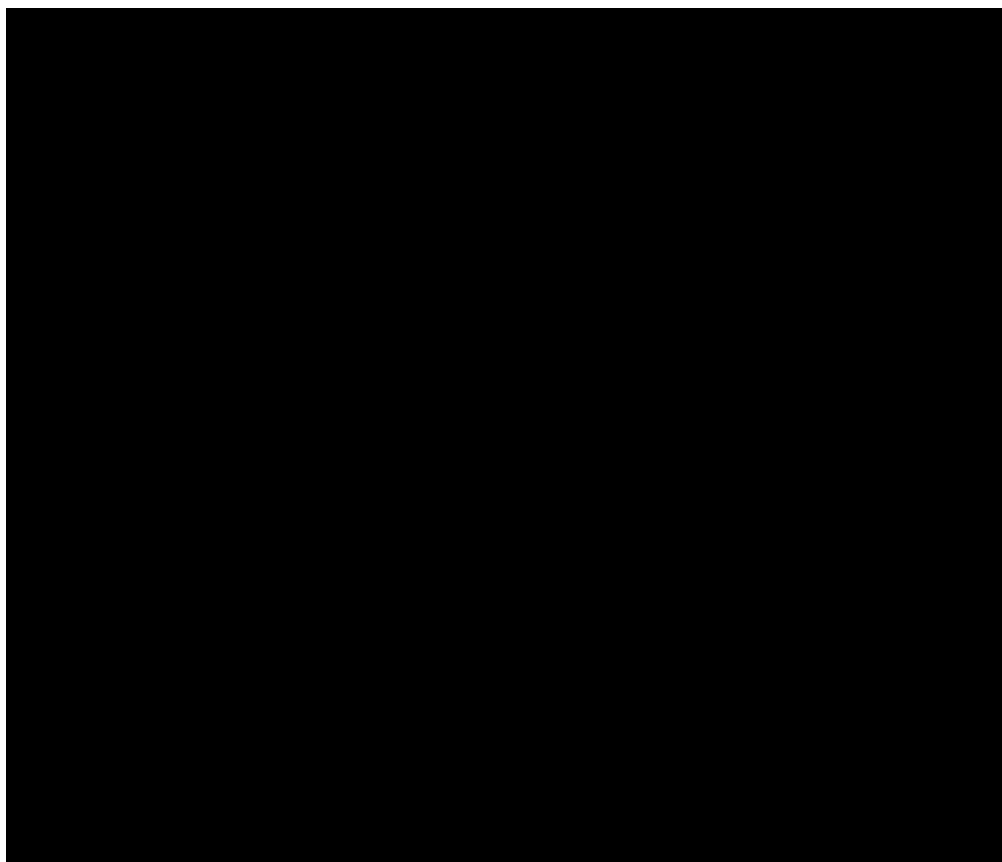
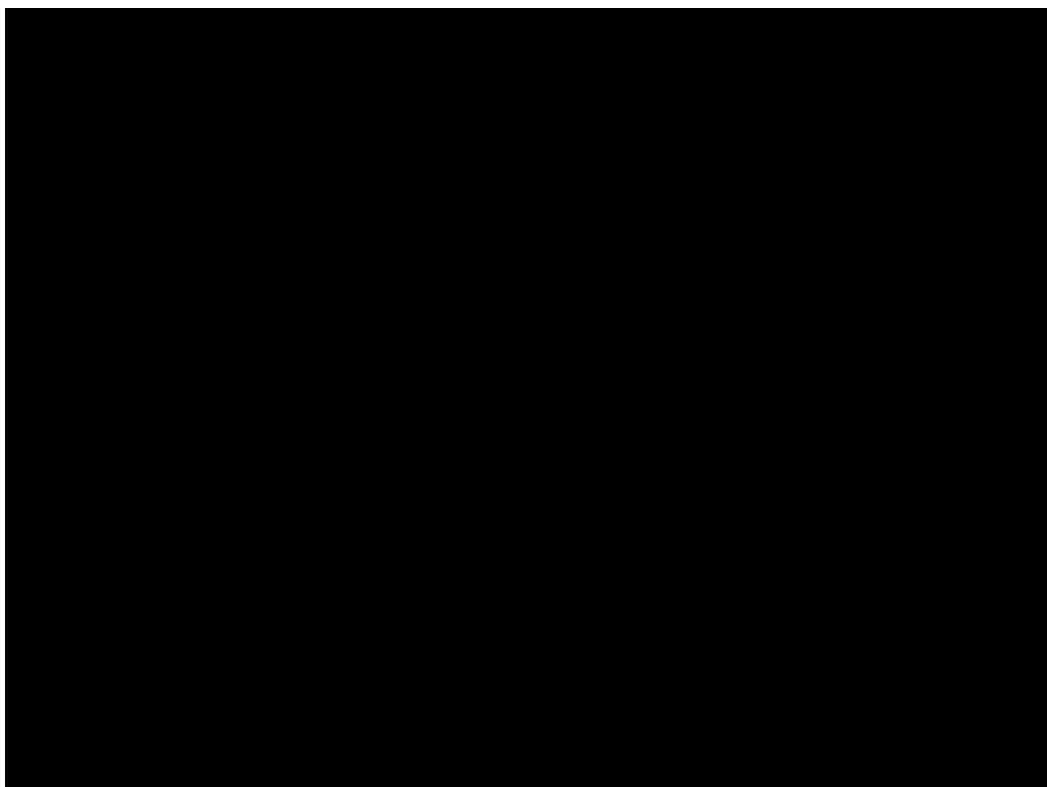
Behandlingsvarighet

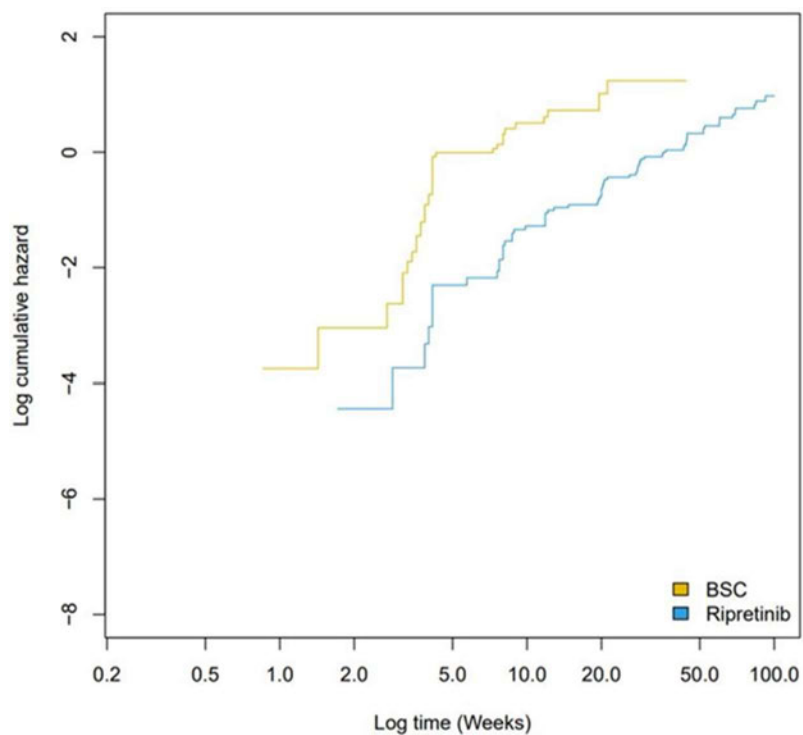


Tabell 42. AIC og BIC goodness-of-fit data for "komposittendepunktet" PFS og TTD ripretinib.

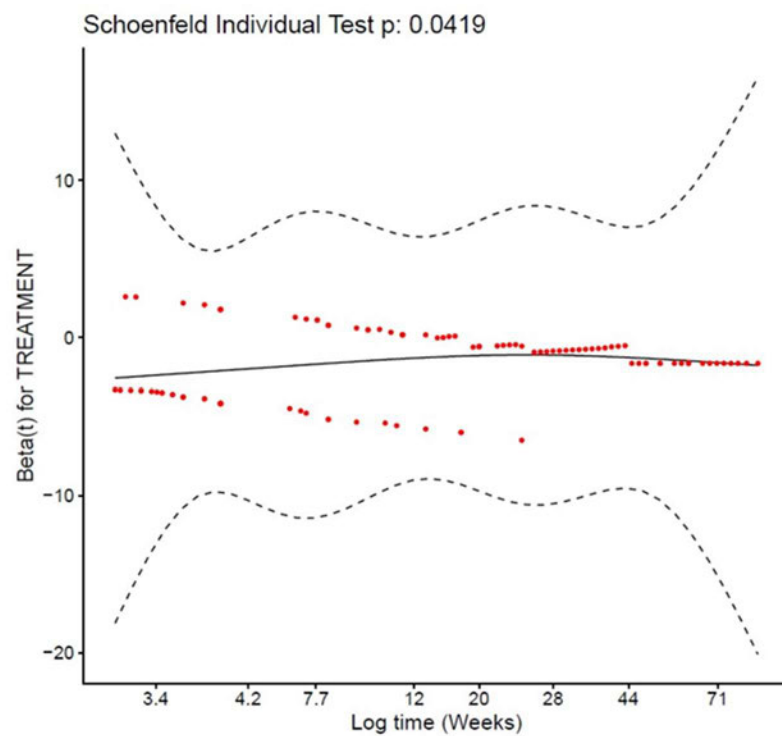
Distribution	Ripretinib	
	AIC	BIC
Exponential	527.4	529.9
Weibull	526.6	531.5
Gompertz	529.3	534.2
Log-logistic	520.7	525.6
Log-normal	523.5	528.4
Gamma	525.2	530.1
Generalised gamma	524.5	531.8

PFS





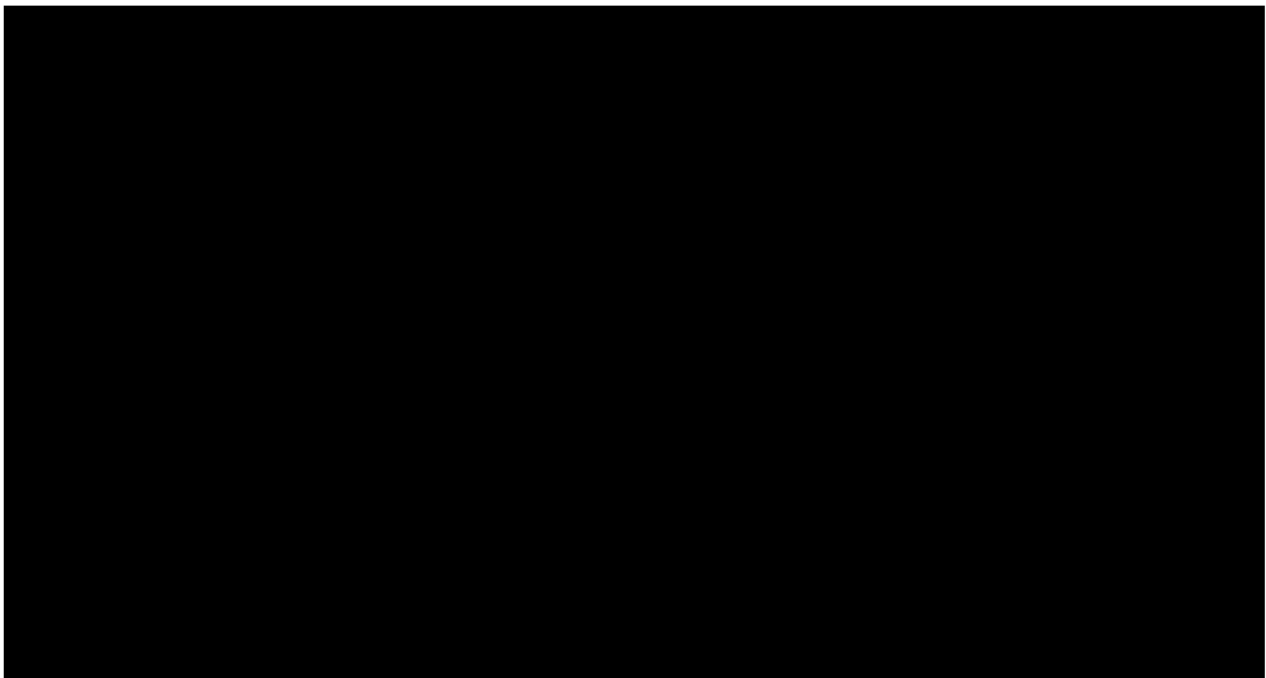
Figur 18. PFS kumulativ log-log plot (ITT populasjon)

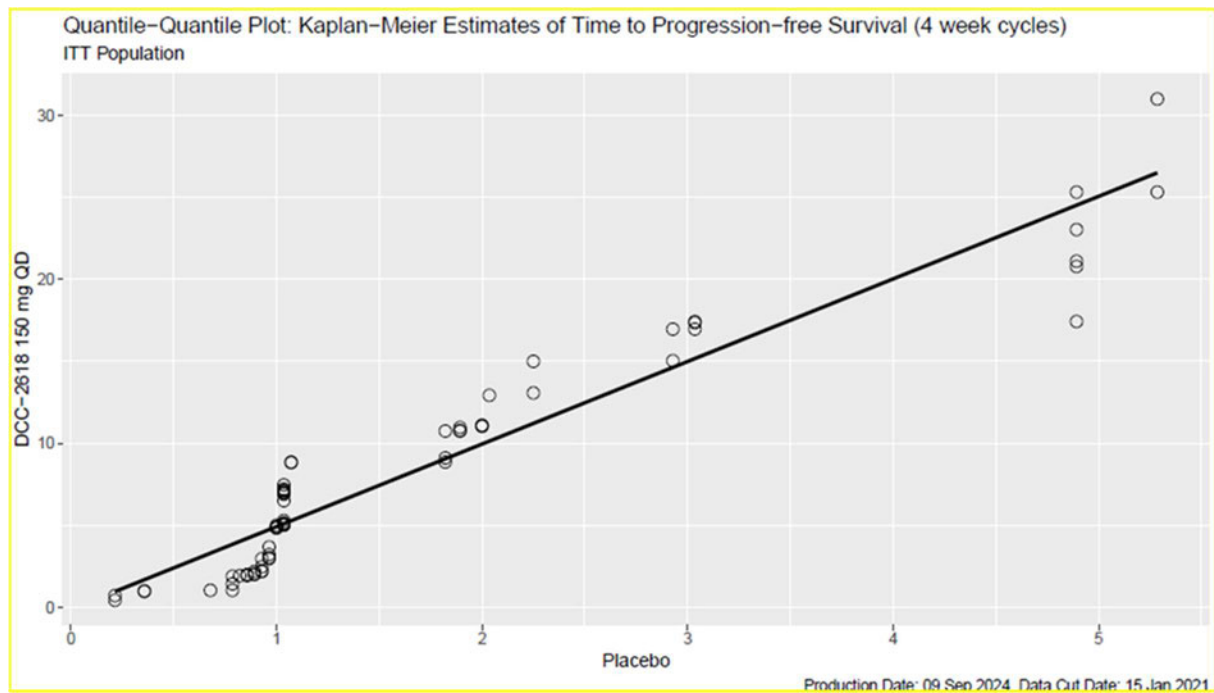


Figur 19. PFS Schoenfeld residualer plott (ITT populasjon).

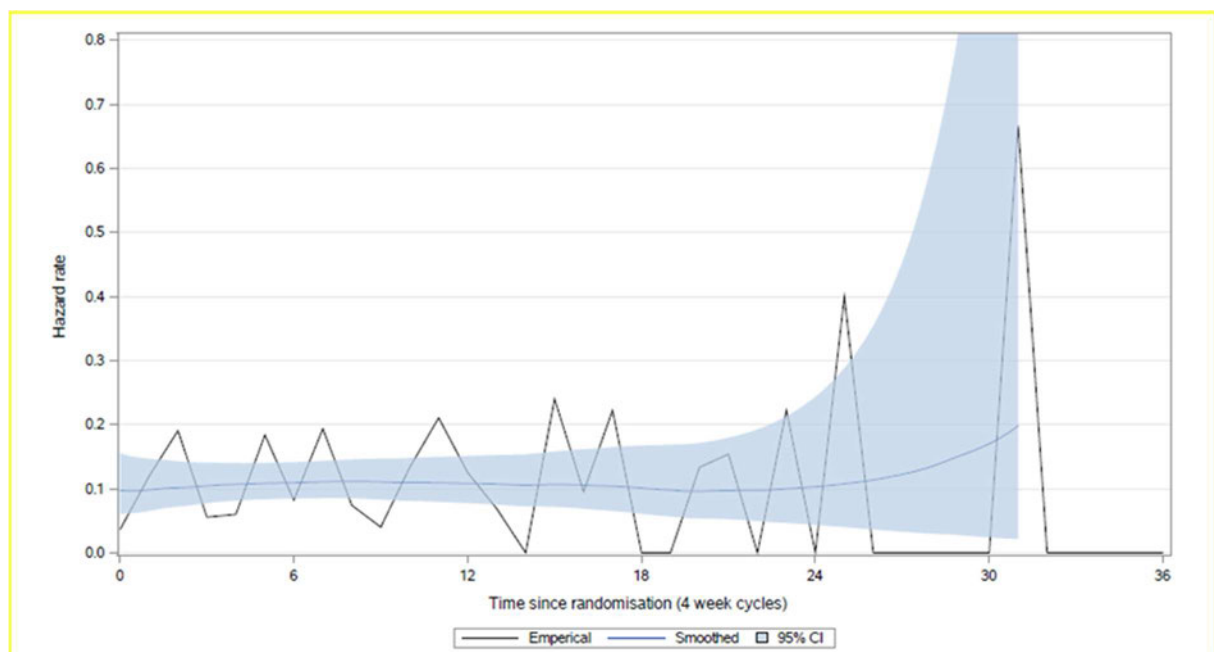
Tabell 43. AIC og BIC goodness-of-fit data for PFS.

Distribution	Ripretinib		BSC		Combined	
	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	460.51	462.95	127.72	129.50	588.23	592.45
Weibull	461.10	465.98	127.71	131.28	588.81	597.26
Gompertz	462.47	467.36	128.99	132.55	591.46	599.91
Log-logistic	459.57	464.46	109.61	113.17	569.18	577.63
Log-normal	457.14	462.03	112.57	116.13	569.71	578.16
Generalised gamma	458.75	466.08	112.01	117.37	570.77	583.45

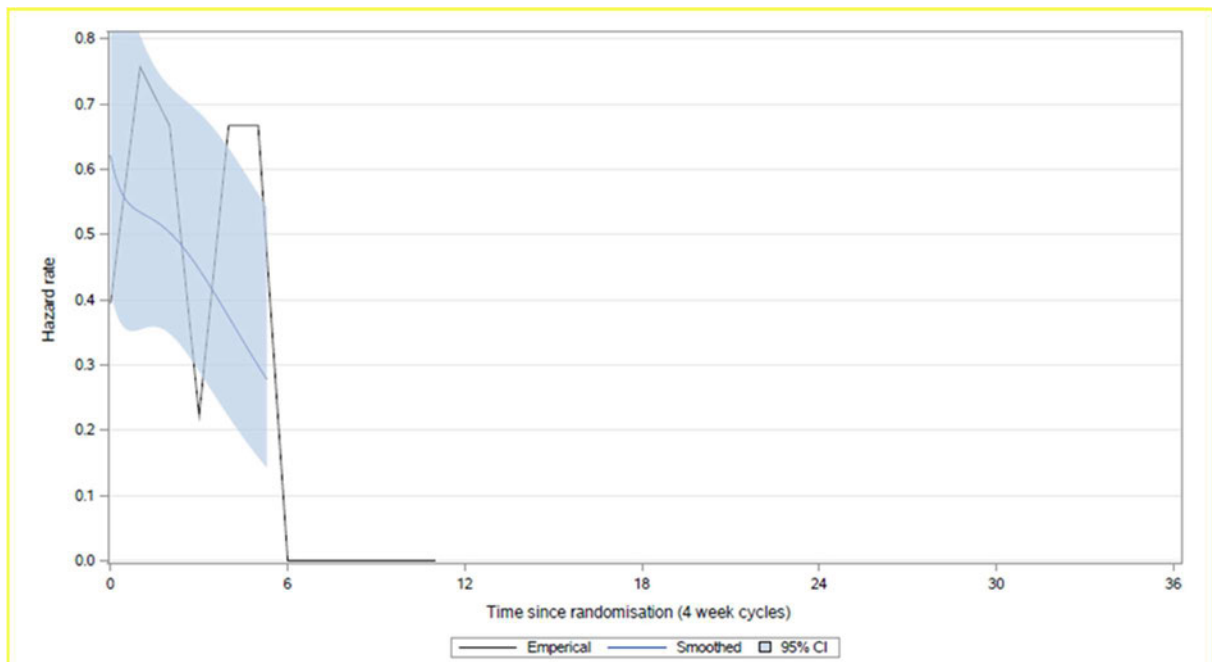




Figur 21. PFS quantile-quantile plott for ripretinib og BSC. INVICTUS ITT populasjon, 15. januar 2021 DCO.

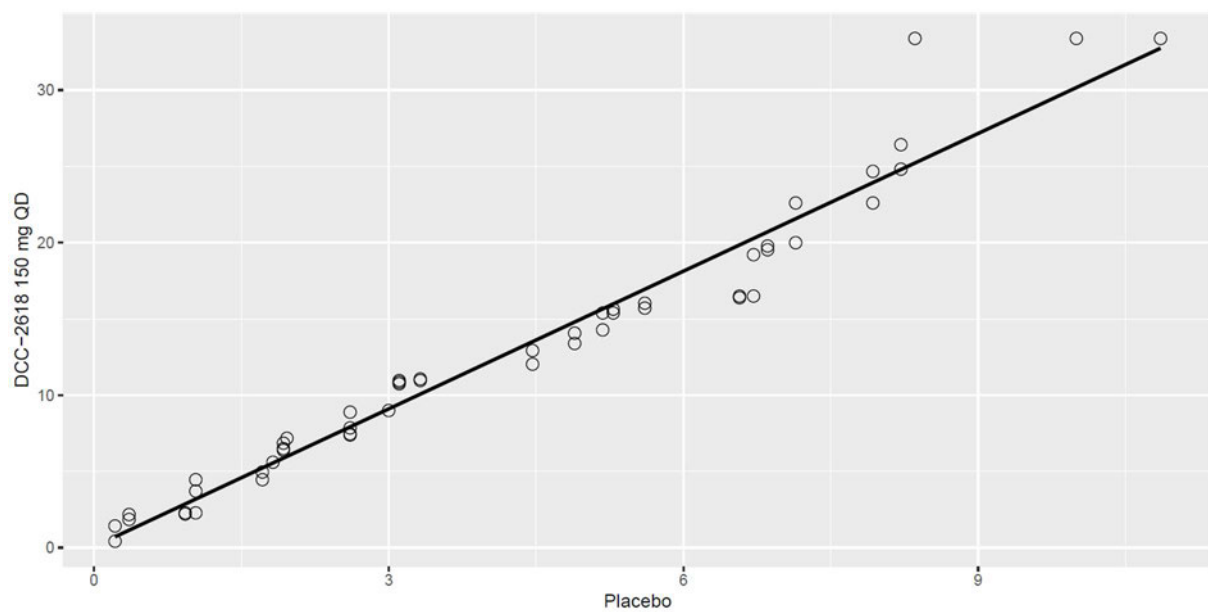


Figur 22. Glattet og uglattet hasard for Kaplan-Meier estimatene av PFS ripretinib. INVICTUS ITT populasjon, 15. januar 2021 DCO.

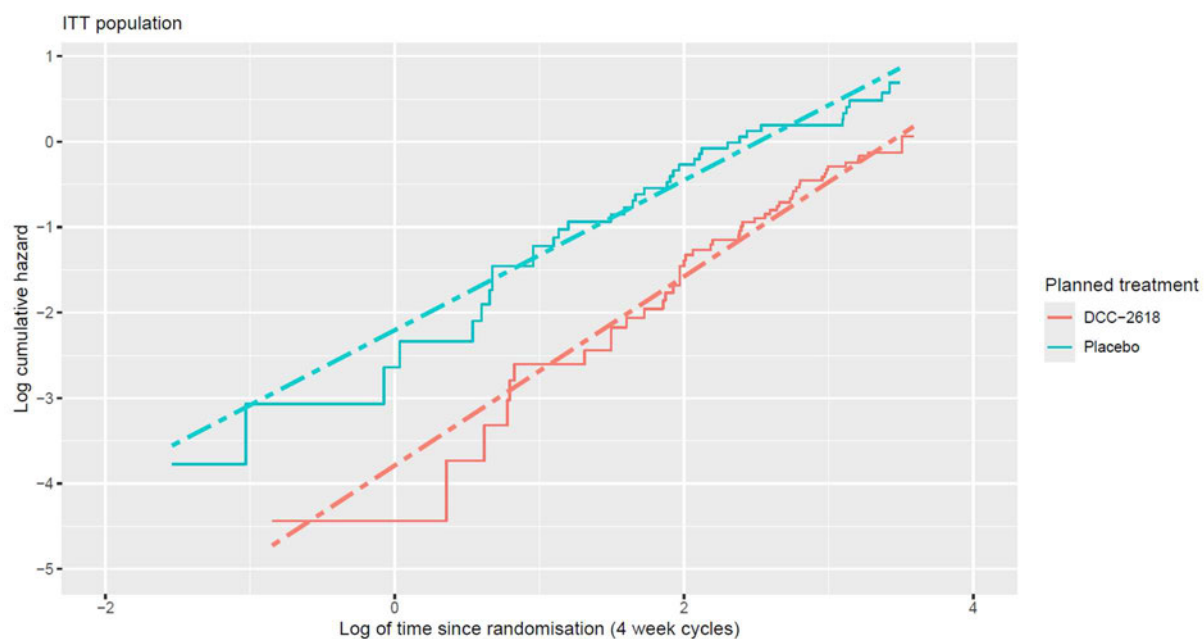


Figur 23. Glattet og uglattet hasard for Kaplan-Meier estimatene av PFS BSC. INVICTUS ITT populasjon, 15. januar 2021.

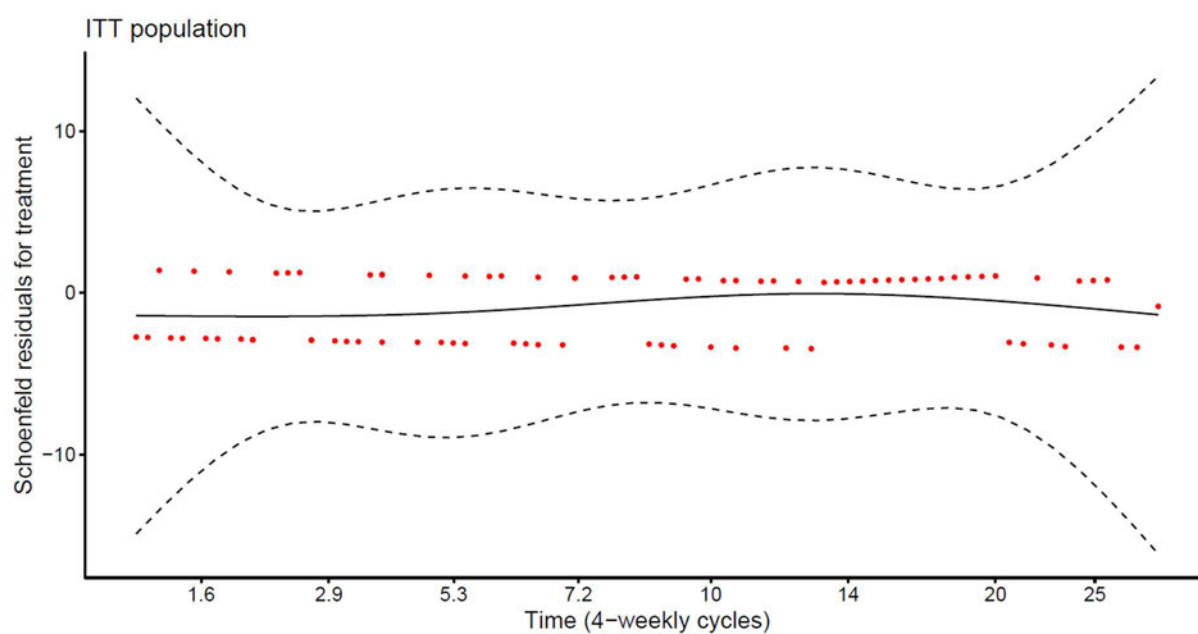
OS.



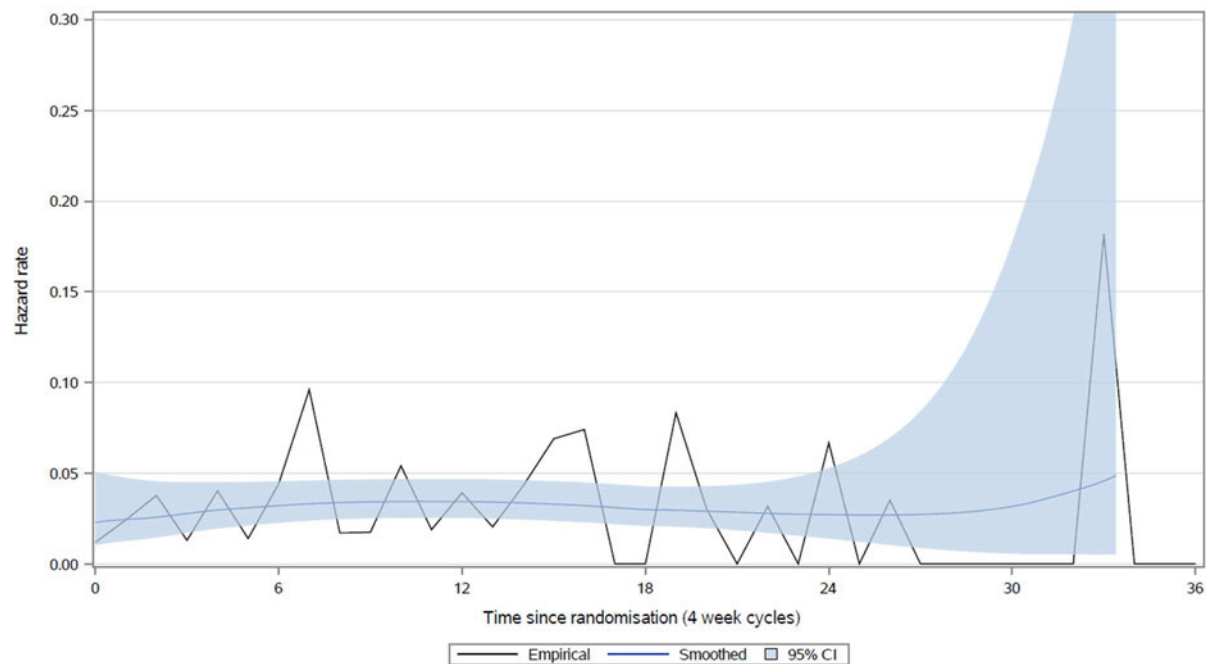
Figur 24. Quantile-quantile plott av Kaplan-Meier data over OS (ITT-populasjonen). Kilde: Deciphera.



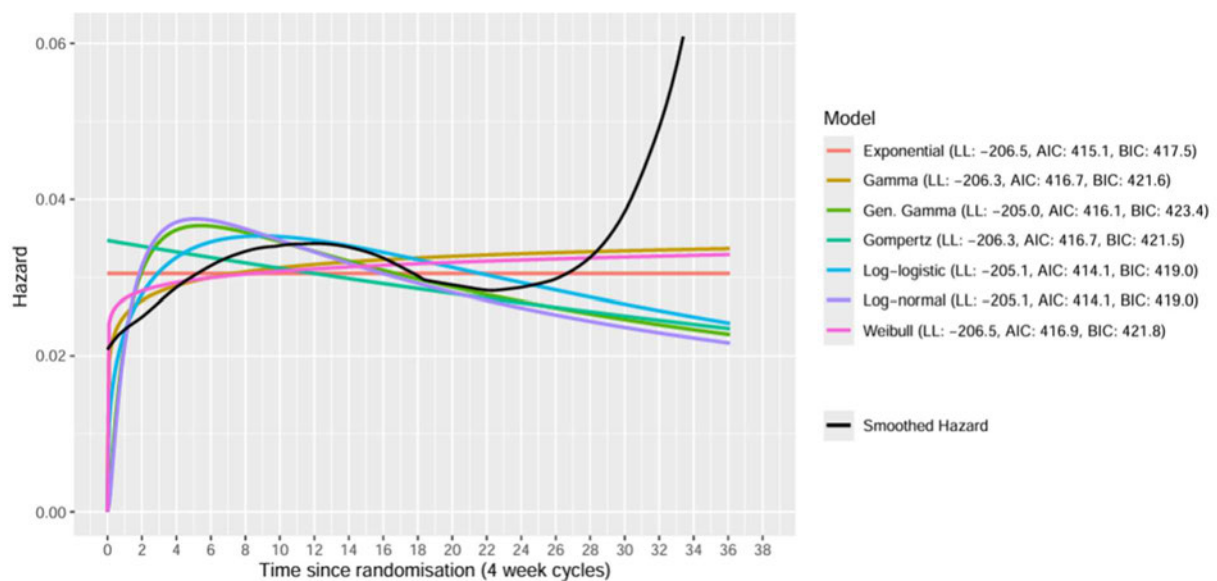
Figur 25. Log kumulativ hasardplott for OS (ITT-populasjonen). Kilde: Deciphera.



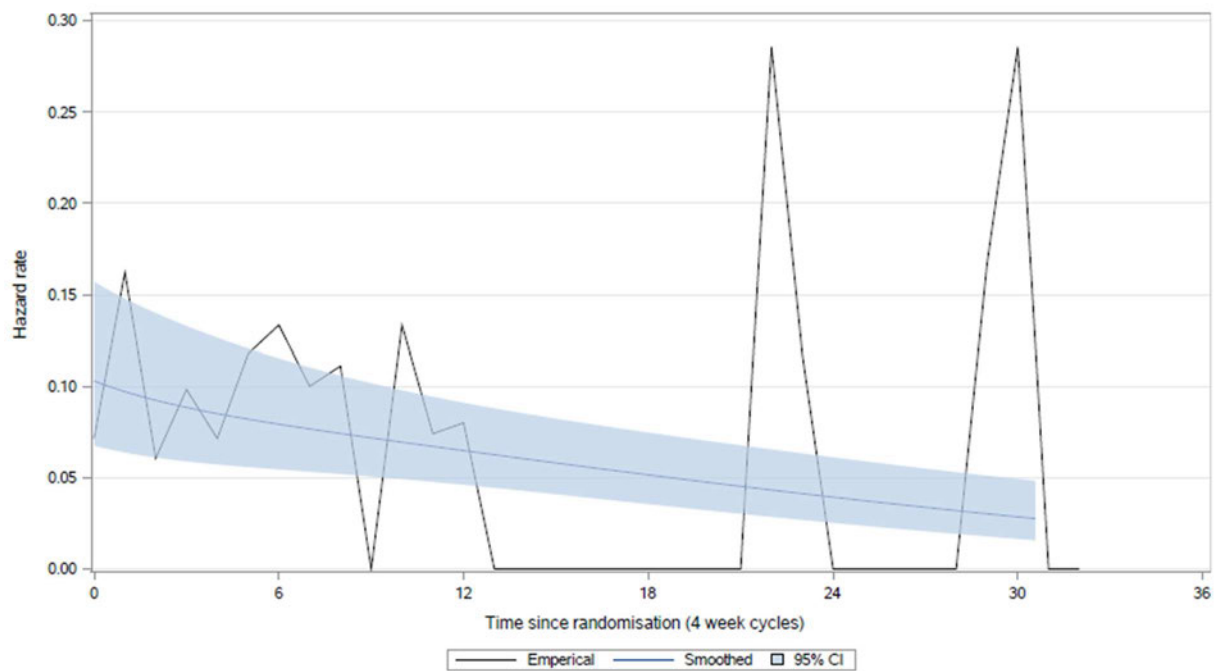
Figur 26. Schoenfeld residualer over tid for OS (ITT-populasjonen). Kilde: Deciphera.



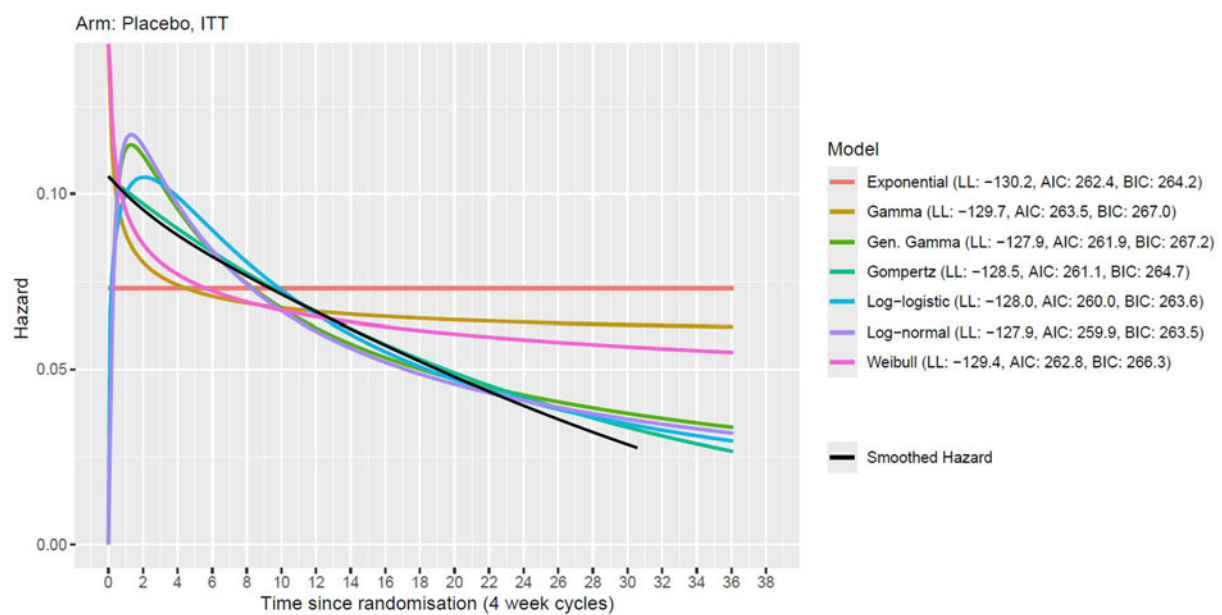
Figur 27. Glattet og uglattet hasard for OS K-M estimater i intervensjonsarmen (ITT-populasjonen). Kilde: Deciphera.



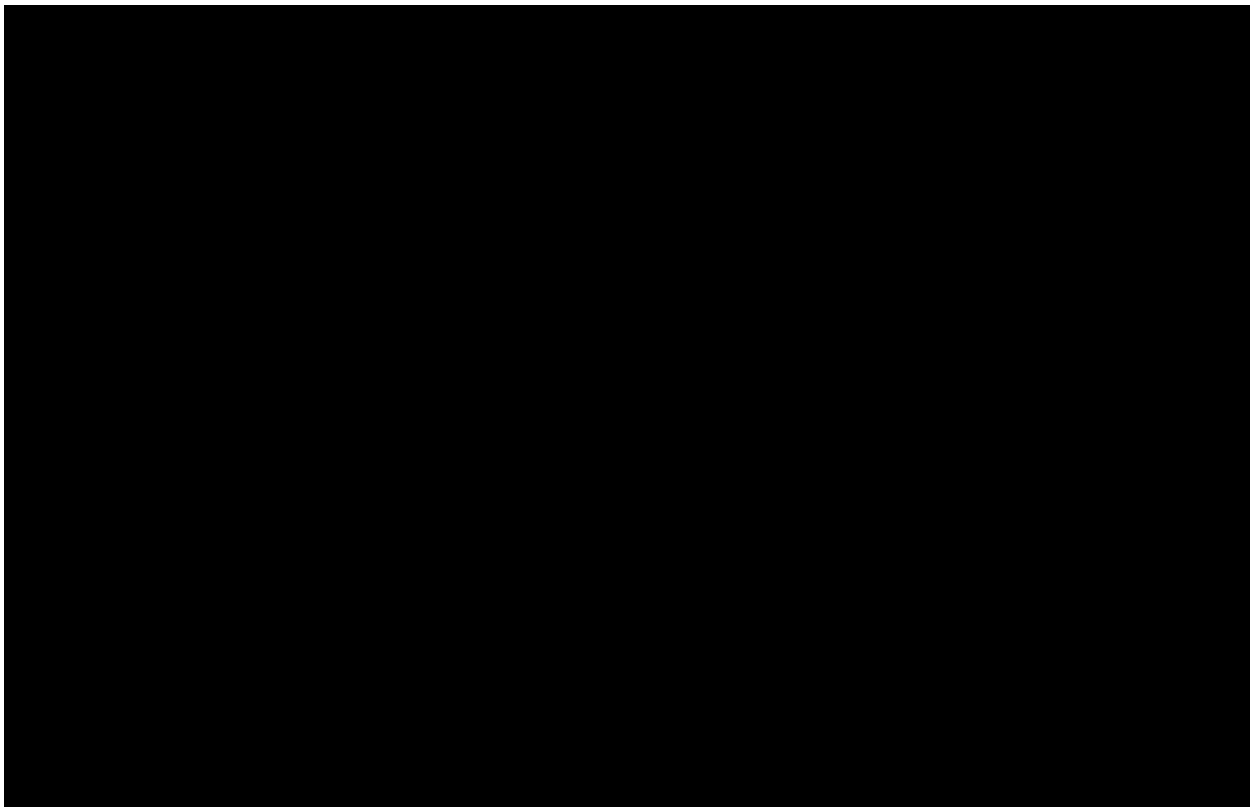
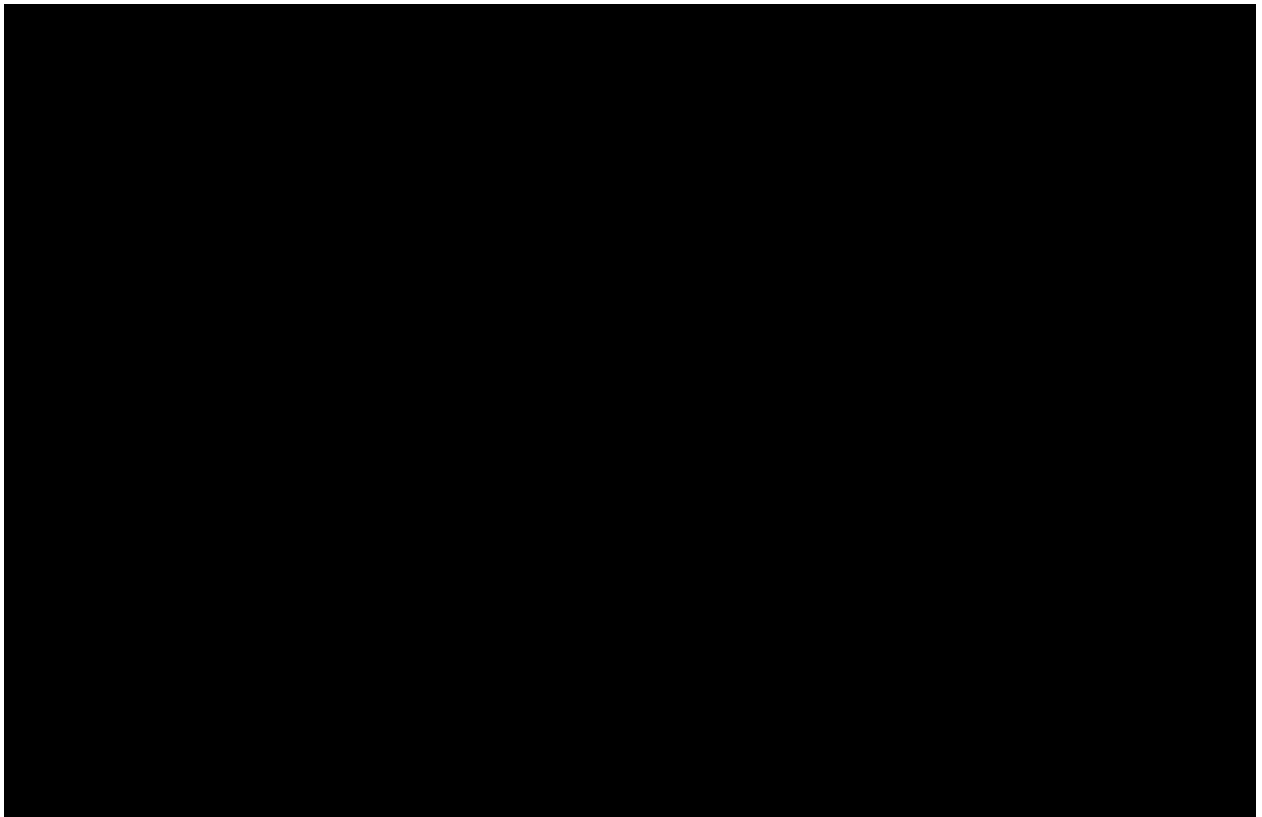
Figur 28. Glattet hasardplott over observerte data og parametriske funksjoner for OS i intervensjonsarmen (ITT populasjon). Kilde: Deciphera.



Figur 29. Glattet og uglattet hasard for OS K-M estimator i kontrollarmen (ITT-populasjonen). Kilde: Deciphera.



Figur 30. Glattet hasardplott over observerte data og parametriske funksjoner for OS i kontrollarmen (ITT populasjon). Kilde: Deciphera.



Tabell 44. Estimert OS i intervensjonsarmen basert på inspeksjon av K-M plott fra INVICTUS (datakutt 10.05.2022), predikert OS (%) ved DMPs valg av fremskrivingsmodell (Weibull), eksponensiell (ikke valgt), og firmas valg av fremskrivingsmodell (Log-normal).

Estimert OS→ Modell ↓	1 års OS 13 sykluser	2 års OS 26 sykluser	3 års OS 39 sykluser	3,5 års OS 45,5 sykluser	4 års OS 52 sykluser	5 års OS 65 sykluser	10 års OS 130 sykluser
Eksp.ensiell	65 %	45 %	30 %	25 %	20 %	14 %	2 %
Weibull	66 %	41 %	29 %	24 %	19 %	12 %	1 %
Log-normal	65 %	45 %	33 %	30 %	26 %	21 %	9 %

Tabell 45. Estimert OS i kontrollarmen basert på inspeksjon av K-M plott fra INVICTUS (datakutt 10.05.2022), predikert OS (%) ved DMPs valg av fremskrivingsmodell (Weibull), eksponensiell (ikke valgt) og firmas valg av fremskrivingsmodell (Log-normal).

Estimert OS→ Modell ↓	1 års OS 13 sykluser	2 års OS 26 sykluser	3 års OS 39 sykluser	3,5 års OS 45,5 sykluser	4 års OS 52 sykluser	5 års OS 65 sykluser	10 års OS 130 sykluser
Eksp.ensiell	39 %	15 %	6 %	4 %	2 %	1 %	0 %
Weibull	37 %	17 %	8 %	6 %	4 %	2 %	0 %
Log-normal	34 %	18 %	12 %	10 %	8 %	6 %	2 %

Appendiks 4: Dokumentasjon av livskvalitet

Tabell 46. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Deciphera, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet.

Krav til dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	Levert av Deciphera?
Oversikt over hvor mange personer som svarte på studiens måleinstrument(er) (etterlevelsesrater ved hvert målepunkt for hver behandlingsarm), inkludert grunner for manglende etterlevelse og evt. forskjeller i personer som svarte vs. ikke svarte, skal være levert.	Delvis
Håndtering av manglende data, inkludert beskrivelse av ev. mønster, forutsetninger bak og metoder for imputering, skal være redegjort for	Delvis

Tabell 47. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Deciphera, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell.

Krav til dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	Levert av Deciphera?
Valg av statistisk modell for livskvalitetsanalysene (f.eks. regresjonsmodell) skal være beskrevet, inkludert full modelligning med begrunnelser for valg av variabler og korrelasjonsstruktur	Ja
Antagelser for den statistiske modellen for livskvalitetsanalysene (f.eks. homoskedastisitet, normalitet av residualler, uavhengighet ved ikke-hierarkiske modeller, lineære sammenhenger mellom prediktor og utfall) skal være beskrevet	Ja

Tabell 48. EQ-5D-VAS responsrate i den dobbel blindede fasen (ITT populasjon, data kutt 11. mai 2022, kilde: innsendt dokumentasjon).

Visit	Ripretinib (N=85)			Placebo (N=44)		
	n	n*	(%)	n	n*	(%)
Cycle 1 Day 1	85	74	(87.1)	44	42	(95.5)
Cycle 1 Day 15	84	80	(95.2)	42	37	(88.1)
Cycle 2 Day 1	83	78	(94.0)	40	33	(82.5)
Cycle 3 Day 1	82	69	(84.1)	17	13	(76.5)
Cycle 4 Day 1	77	63	(81.8)	10	7	(70.0)
Cycle 5 Day 1	77	54	(70.1)	8	4	(50.0)
Cycle 6 Day 1	73	48	(65.8)	7	3	(42.9)
Cycle 7 Day 1	69	39	(56.5)	3	1	(33.3)

Cycle 8 Day 1	66	39	(59.1)	3	1	(33.3)
Cycle 9 Day 1	60	29	(48.3)	3	1	(33.3)
Cycle 10 Day 1	58	30	(51.7)	2	1	(50.0)

Notes: Percentage is based on n.

Abbreviations: N: Number of subjects in analysis set. n: Number of subjects expected to complete. n*: Number of subjects who completed. VAS: Visual Analogue Scale.

Source: Data on file: (23)

Tabell 49. Frekvens av manglende målinger basert på demografiske og baseline karakteristika.

Category	Frequency of missing visits (≥ 20 %)	
	No n (%)	Yes n (%)
N	99 (100.00)	30 (100.00)
Age		
18-64 years	61 (61.61)	18 (60)
65 years or older	38 (38.39)	12 (40)
Sex		
Female	43 (43.43)	13 (43.33)
Male	56 (56.57)	17 (56.67)
Race		
Asian	6 (6.07)	3 (10)
Black or African American	8 (8.09)	2 (6.67)
Not reported	11 (11.10)	1 (3.33)
Other	1 (1.00)	0 (0.00)
White	73 (73.74)	24 (80.00)
Planned treatment for period 1		
Ripretinib 150 mg QD	68 (68.69)	17 (56.67)
Placebo	31 (31.31)	13 (43.33)
ECOG performance status at screening		

0	42 (42.42)	12 (40)
1	49 (49.50)	15 (50)
2	8 (8.08)	3 (10)

Deciphera har levert tre statistiske modeller for å bestemme gjennomsnittlig nytte i helsestadiene «PFS» og «PD on». «Mixed Model for Repeated Measure» (MMRM) er benyttet for å korrigere for korrelasjon mellom målinger grunnet flere målinger per pasient over tid. De tre modellene korrigerer for dette på ulik måte, og resultatene er presentert i de neste tabellene. Basert på best statistisk tilpasning valgte Deciphera modell 2. Utrekningene som er gjort i de ulike modellene følger under:

$$\text{Model 1: } Y_{ij} \sim \text{Phase}_{ij} + e_{ij}, \quad \text{with } \text{Cov}(e_{ij}, e_{ik}) = \sigma_e^2 \rho^{d_{jk}}$$

$$\text{Model 2: } Y_{ij} \sim \text{Phase}_{ij} + e_{ij}, \quad \text{with } \text{Cov}(e_{ij}, e_{ik}) = \sigma_e^2$$

$$\text{Model 3: } Y_{ij} \sim \text{Phase}_{ij} + \text{Base}_i + \text{Time}_{ij} + e_{ij}, \quad \text{with } \text{Cov}(e_{ij}, e_{ik}) = \sigma_e^2 \rho^{d_{jk}}$$

Where:

Y_{ij} = EQ-5D-3L utility value for the i^{th} subject at time j

Phase_{ij} = Health state for the i^{th} subject at time j [PF or PD]

Base_i = Baseline EQ-5D-3L utility value for the i^{th} subject [continuous]

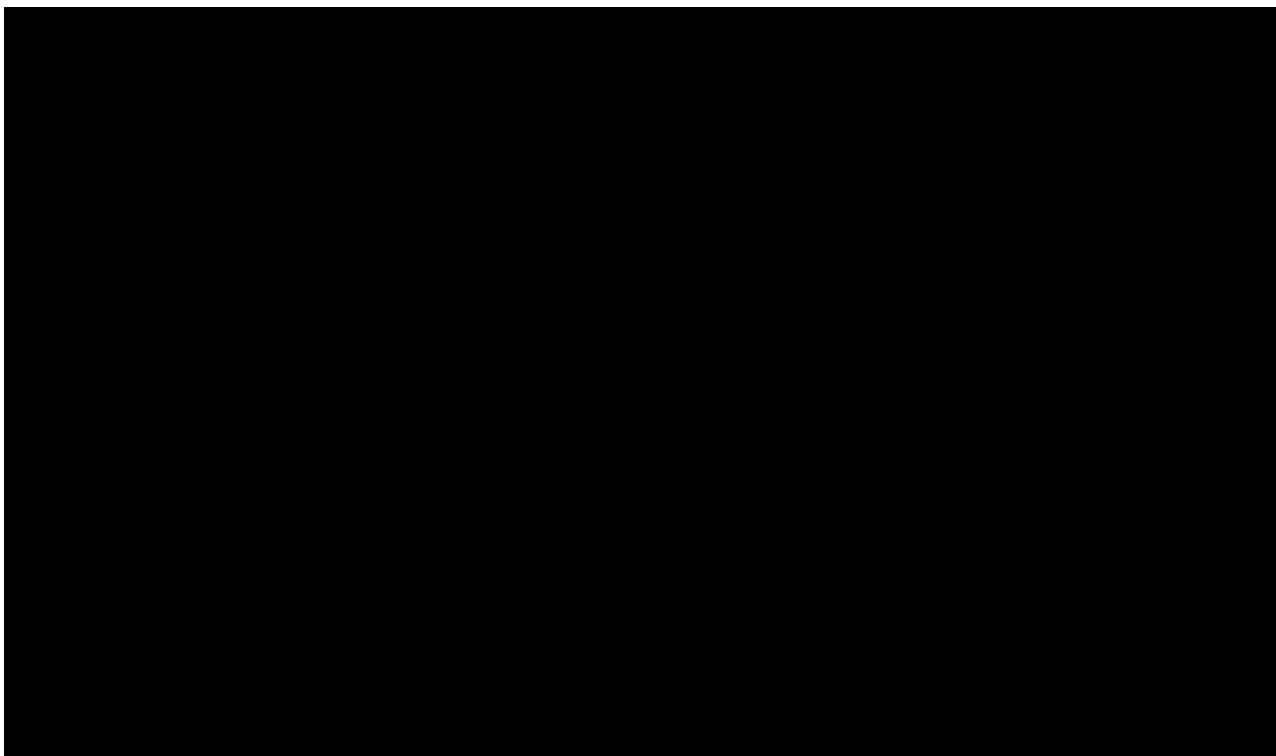
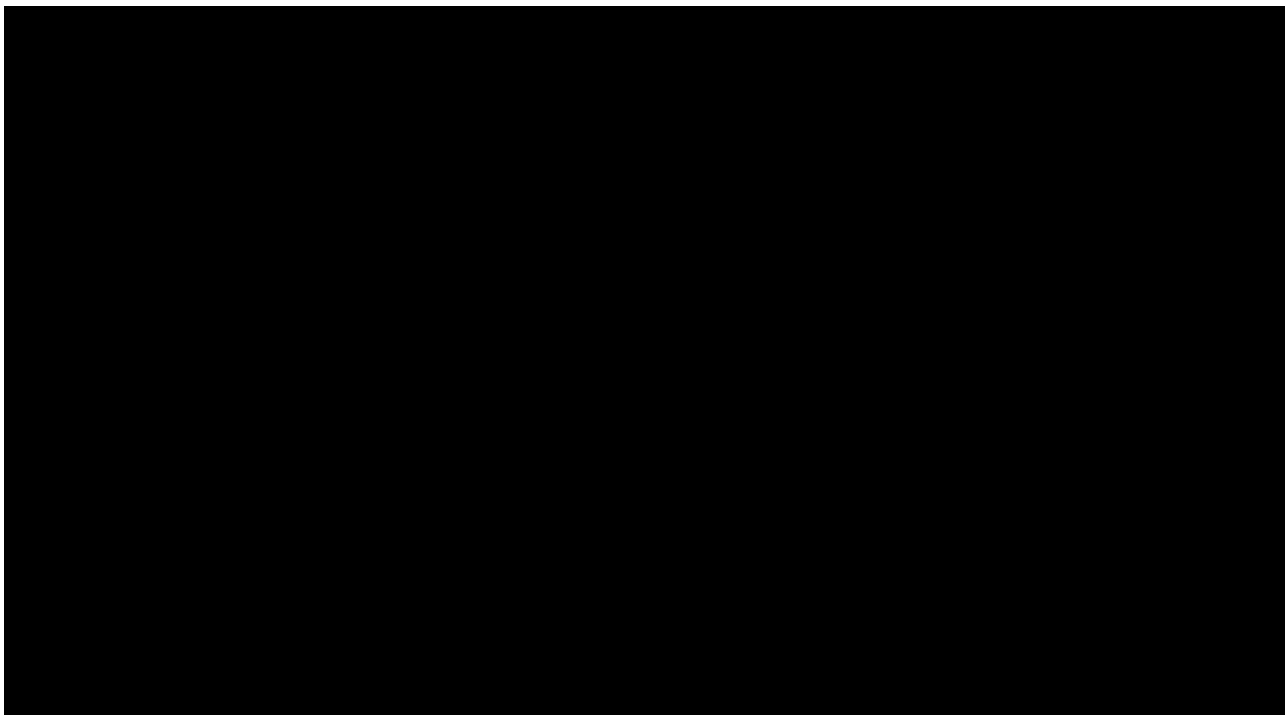
Time_{ij} = Time (months) since first EQ-5D utility assessment for the i^{th} subject at time j [continuous]

e_{ij} = error for the i^{th} subject at time j

σ_e^2 = Variance of the e_{ij}

ρ = Correlation

d_{ij} = Distance in time between month j and month k



Appendiks 5: Alvorlighetsberegninger

DMP benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut ifra dagens behandling med TKI-er. DMPs beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilde for alder er INVICTUS-studien, og DMP har fått bekreftet fra de medisinske fagekspertene at alderen stemmer overens med norsk klinisk praksis.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette $QALY_{SA}$. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2022) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre⁴. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. Vi har brukt norske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Stavem et al (2018)⁵. Tabell A 1 nedenfor viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A . Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5) $APT = QALY_{SA} - P_A$

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen

Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå⁶ og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

DMP har oppdatert livskvalitetsvektene⁶ for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al ⁷. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere

⁴ SSB. Dødelighetstabeller, 2022 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

⁵ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

⁶ Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

⁷ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige⁸, men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)⁹.

De norske normtallene dekker aldersgruppen fra 19 til 97. Livskvalitetsvektene (verdier i parentes) for aldersgruppene 19-50 år har vi hentet direkte fra Stavem *et al* (24), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70¹⁰ (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt¹¹ av rådata fra Stavem *et al*¹². For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem *et al*, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i Tromsøundersøkelsen (T7, upublisert) og i helserelaterte livskvalitetsstudier fra Europa¹³. DMP antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

⁸ Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2001;10(7):621-35.

Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. *Scand J Public Health*. 2012;40(2):115-25.

⁹ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care*. 1997;35(11):1095-108.

¹⁰ I Stavem *et al* er livskvalitetsvektene i aldersgruppa 51-60 lavere enn for gruppa 61-70. Tilsvarende svingninger er ikke sett i andre studier, og DMP har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.

¹¹ I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

¹² Stavem- personlig kommunikasjon

¹³ Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, Konig HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2019;20(2):205-16.

Konig HH, Heider D, Lehnert T, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Matschinger H, et al. Health status of the advanced elderly in six European countries: results from a representative survey using EQ-5D and SF-12. *Health and quality of life outcomes*. 2010;8:143.

Mangen MJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, van Werkhoven CH, Bonten MJ, de Wit GA. Quality of life in community-dwelling Dutch elderly measured by EQ-5D-3L. *Health and quality of life outcomes*. 2017;15(1):3.

Tabell A 1: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV
0	70,7	0.926	36	38,5	0.870	72	11,4	0.808
1	69,9	0.926	37	37,6	0.870	73	10,8	0.808
2	69,0	0.926	38	36,8	0.870	74	10,1	0.808
3	68,1	0.926	39	35,9	0.870	75	9,5	0.808
4	67,2	0.926	40	35,1	0.870	76	9,0	0.808
5	66,2	0.926	41	34,3	0.846	77	8,4	0.808
6	65,3	0.926	42	33,4	0.846	78	7,8	0.808
7	64,4	0.926	43	32,6	0.846	79	7,3	0.808
8	63,5	0.926	44	31,8	0.846	80	6,7	0.808
9	62,5	0.926	45	31,0	0.846	81	6,2	0.730
10	61,6	0.926	46	30,2	0.846	82	5,8	0.730
11	60,7	0.926	47	29,4	0.846	83	5,4	0.730
12	59,8	0.926	48	28,6	0.846	84	5,0	0.730
13	58,9	0.926	49	27,8	0.846	85	4,6	0.730
14	57,9	0.926	50	27,0	0.846	86	4,2	0.730
15	57,0	0.926	51	26,2	0.811	87	3,9	0.730
16	56,1	0.926	52	25,4	0.811	88	3,6	0.730
17	55,2	0.926	53	24,7	0.811	89	3,3	0.730
18	54,3	0.926	54	23,9	0.811	90	3,0	0.730
19	53,4	0.906	55	23,2	0.811	91	2,8	0.730
20	52,5	0.906	56	22,5	0.811	92	2,5	0.730
21	51,6	0.906	57	21,7	0.811	93	2,3	0.730
22	50,7	0.906	58	21,0	0.811	94	2,1	0.730
23	49,8	0.906	59	20,3	0.811	95	2,0	0.730
24	48,9	0.906	60	19,5	0.811	96	1,8	0.730
25	48,0	0.906	61	18,8	0.811	97	1,7	0.730
26	47,2	0.906	62	18,1	0.811	98	1,6	0.730
27	46,3	0.906	63	17,4	0.811	99	1,5	0.730

28	45,4	0.906	64	16,7	0.811	100	1,3	0.730
29	44,5	0.906	65	16,0	0.811	101	1,3	0.730
30	43,6	0.906	66	15,3	0.811	102	1,1	0.730
31	42,7	0.870	67	14,6	0.811	103	1,1	0.730
32	41,9	0.870	68	14,0	0.811	104	1,0	0.730
33	41,0	0.870	69	13,3	0.811	105	0,7	0.730
34	40,2	0.870	70	12,6	0.811	106	0,4	0.730
35	39,3	0.870	71	12,0	0.808			

Vedlegg 1: Kommentarer fra produsent

11 April 2025

Dear NoMA,

Thank you for the opportunity to comment on the draft report for the assessment of ripretinib for the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumour (GIST) in patients who have received prior treatment with 3 or more kinase inhibitors, including imatinib. Providing unhindered and equitable access to ripretinib would be an advancement for Norwegian patients who today have no approved treatment available post progression after treatment with 3 TKIs and would also enable treatment in line with the ESMO guidelines. Below follows our position on several of the key changes made to the base case.

Off label dose-escalation of the intervention:

Ripretinib is only approved for the treatment of adult patients with advanced GIST who have received prior treatment with three or more kinase inhibitors (including imatinib) with the labelled dosing regimen (150 mg once daily (QD)). This approved label is reflected in the submitted health economic analysis. Hence, dose escalation to twice a day (BID) should not be assessed. The BID dose is not included in the label approved by the EMA and was only permitted in INVICTUS in a clinical trial setting upon investigator discretion (on a specific, concrete, and individual patient basis). Hence the BID dose data from the open label phase of the INVICTUS trial was not deemed to be robust enough by the EMA to support this dosing, owing to the lack of a randomised control group and inability to isolate a drug effect. The data is largely restricted to intra-patient comparisons of the selected group that received BID upon investigator discretion. Considering the fact that these patients were observed as progressing faster (PFS1 is shorter than in the ITT population), that they were deemed able to tolerate an escalated dose, and that the clinical trial setting limited decision-making for individualized subsequent treatment. It is therefore inappropriate to draw a correlation between clinical evolution post PFS event in INVICTUS and expected Norwegian clinical practice. In clinical practice treatment choices post progression vary. For singular/oligoprogression, local treatment to target the specific lesion(s) (e.g. radiation treatment, surgery) alongside continuation of ripretinib QD could be possible. In cases of multiple lesions progressing/fast progression rates, the medical expert could potentially make individualized treatment decisions with regards to treatment post exhausting all approved lines of therapy. Thus, reserving dose escalation for specific situations in which it is believed a higher drug concentration may benefit the patient.

Change of the comparator from best-supportive care:

The European and international treatment guidelines for advanced GIST lift the goal of continuous TKI treatment, with the fewest and shortest possible breaks to avoid the rapid deterioration associated with discontinuation. Up until now, no approved treatment has been available after progression after 3 TKIs. In the absence of an approved treatment, ripretinib was compared with placebo in INVICTUS; the placebo arm mirrors real-world clinical practice with patients receiving BSC and there was an option to cross-over to active treatment upon disease progression. This approach is supported by the EMA and the Declaration of Helsinki and reflects the study design of the clinical trials for the other TKIs approved for the treatment of GIST (imatinib, sunitinib and regorafenib). Ripretinib is the only recommended treatment at 4L in the ESMO guidelines and the only approved treatment for this indication in the Helsedirektoratet guidelines. We acknowledge that upon exhaustion of approved treatments, off-label decisions may be made as an exception in clinical practice by the treating physician, but only on a specific, concrete, and patient individual basis. Yet, the use of off-label TKIs outside of clinical studies is explicitly discouraged by ESMO. Hence, we reject the suggestion to include off-label TKIs (85% of patients; imatinib 25%, regorafenib 10%, pazopanib 25%, cabozantinib 25%) as salvage treatments in the current analysis. These treatments have not been tested for cost-effectiveness in this disease setting and there is a lack of data on the effectiveness for this patient group and line of treatment. Accordingly, it would make no sense to evaluate the cost-effectiveness of Qinlock compared to a salvage treatment comparator for which we have no information regarding its cost effectiveness in 11 April 2025 the relevant setting. Furthermore, the ESMO guidelines state that rechallenge with imatinib should only be considered as a salvage therapy when there is no other

option available but a need to slow progression remains. Nonetheless, there is a lack of robust data on the effectiveness of imatinib rechallenge for this patient group. Hence no active treatment is the most appropriate comparator for the assessment of Qinlock, both in terms of the NoMA assessment guidelines and the highly individualised off-label salvage situation in clinical practice today. This situation highlights the significant unmet medical need that these patients face and the need for reimbursement of an approved effective and tolerable treatment as an additional line of treatment for advanced GIST. Further, as the suggested off-label TKIs have not been previously assessed by the NoMA in 4L for the patient group, it is imperative to avoid comparisons with these treatments. Instead, placebo should be used as the comparator to ensure a robust and fair assessment of the new pharmaceutical's cost-effectiveness, in line with the guidelines.

Changes to the OS data underlying the model:

We strongly reject the suggestion to use the ITT OS data from INVICTUS for BSC in the health economic model. First, the proposed off-label treatments lack robust data in this line of treatment and patient group. This means that not only have they not been assessed for cost-effectiveness in this treatment setting, but there is also no robust data to substantiate the assumption of equal effect to an innovative new generation medicine specifically developed for this disease. On the other hand, the survival benefit for patients in BSC due to cross-over to ripretinib is large, as indicated by an unadjusted ITT median OS for BSC of 27.43 versus 11.23 weeks using cross over adjusted OS. Therefore, using the ripretinib treatment effect as proxy of off-label TKI treatment in fourth line is unrealistic. Second, cross-over adjustment using the two-stage adjustment model with treatment switch and time to progression as co-variables is robust to the inclusion of additional covariates (ECOG PS, age and QoL), both because time to progression was the only statistically significant co-covariate. Using findings from a single observational study identified ad hoc and from a different country setting to Norway to motivate changing how OS is handled in the model is inappropriate. Furthermore, this study was published in the context of the need for salvage therapy prior to the INVICTUS trial publications and introduction of an approved 4L treatment. We acknowledge that there is a small degree of uncertainty in the OS data. However, this uncertainty is not unique to the case at hand but is common for all clinical trials with limited follow-up and especially so for rare diseases. Decisions are still required to provide patients access to life prolonging approved medicines.

Summary

We appreciate that NoMA would like to perform an evaluation which is as clinically relevant as possible, but there must also be an understanding that off-label salvage therapy has emerged in clinical practice only in the context of a lack of approved treatments. This context that is no longer applicable with the availability of ripretinib. Furthermore, there is no assessed cost-effectiveness of these off-label salvage therapies for this patient group or treatment line.

We sincerely hope that you consider the changes made to the cost-effectiveness assessment given the arguments we have presented above and facilitate a system open for innovative new therapies.