Direktoratet for medisinske produkter

Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Avapritinib (Ayvakyt)

Som monoterapi til behandling av voksne pasienter med aggressiv systemisk mastocytose, systemisk mastocytose med en tilknyttet hematologisk neoplasme eller mastcelleleukemi, etter minst én tidligere systemisk behandling

ID2021_119

21.11.2025

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 i Nye metoder. 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.

Vanligvis vurderer DMP prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet kvantitativt i sine metodevurderinger, med utgangspunkt i en helseøkonomisk modell legemiddelfirmaet har utarbeidet for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes. I en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse søker DMP å kvalitativt belyse prioriteringskriteriene ved bruk av det aktuelle legemiddelet.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum i Nye metoder. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet. DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet og angitt ressursbruk. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen) i metodevurderingen. 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 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 etter ønske fra legemidlets rettighetshaver. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forvaltningsloven § 13 første ledd, se her for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Innholdsfortegnelse

Forord **2**
Innholdsfortegnelse **4**
Logg **6**
Metodevurdering av ID2021_119 ..... **7**
Metode 7
Sykdom 8
DMPs vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden 9
Utvidet informasjon **12**
1. Klinisk evidensgrunnlag **12**
1.1 Oversikt over relevant studie 12
1.2 Resultater 12
1.2.1 Effekt 12
1.2.2 Livskvalitet 14
1.2.3 Sikkerhet 14
2. Økonomi **15**
2.1 Legemiddelkostnader 15
2.2 Kostnader per behandling 15
2.3 Budsjettkonsekvenser for sykehusene 16
2.3.1 Antall pasienter 16
2.3.2 Behandlingsvarighet 16
2.3.3 Budsjettkonsekvens 17
Referanser **18**
Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget **19**

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	**Tilknytning**
Henrik Hjorth-Hansen	St. Olavs hospital, Helse Midt-Norge
Astrid Marta Olsnes	Haukeland universitetssjukehus, Helse Vest
Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen, blant annet sammenlignende behandling og pasientgrunnlag. 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**
Severin Zinöcker	Saksutreder	Seniorrådgiver
Ingrid Albert	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Hilde Røshol	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	**Dato/antall dager**
Tidspunkt for markedsføringstillatelse for Ayvakyt (avapritinib)	24-3-2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum	9-12-2024
Dokumentasjon mottatt hos DMP	16-4-2025
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	15-5-2025
Saken tildelt saksutreder	28-4-2025
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	12-6-2025
Rapport ferdigstilt	21-11-2025
Total tid hos DMP[1]	219 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	113 dager
Saksbehandlingstid hos DMP[2]	**106 dager**
Herunder[3]:	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	29 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	12 dager

[1] Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport
[2] Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket 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 kan overlappe

Metodevurdering av ID2021_119

Metode

Metodevurdering uten helseøkonomisk analyse av legemidlet Ayvakyt (avapritinib). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har kvalitativt vurdert prioriteringskriteriene nytte, alvorlighet og ressursbruk ved bruk av avapritinib ved aktuell indikasjon, samt usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget og budsjettkonsekvenser.

Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at avapritinib har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse for aktuell indikasjon den 24. mars 2022. For metodevurderingen er nytte og kostnader av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis relevant.

DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Blueprint Medicines. 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 avapritinib i behandlingsløpet, anslått antall pasienter over tid, overførbarhet av resultater fra studiene til norske pasienter og forventet nytte av behandling.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2021_119: En metodevurdering, uten en helseøkonomisk analyse, basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for avapritinib (Ayvakyt) i monoterapi til behandling av voksne pasienter med aggressiv systemisk mastocytose, systemisk mastocytose med en tilknyttet hematologisk neoplasme eller mastcelleleukemi, etter minst én tidligere systemisk behandling. Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.
Legemiddelfirma	Blueprint Medicines
Preparat	Ayvakyt
Virkestoff	Avapritinib
ATC-kode	L01EX18
Aktuell indikasjon	Avapritinib (Ayvakyt) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med aggressiv systemisk mastocytose (ASM), systemisk mastocytose med en tilknyttet hematologisk neoplasme (SM-AHN) eller mastcelleleukemi (MCL) etter minst én tidligere systemisk behandling
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	• Behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk gastrointestinal stromal tumor som har blodplatederivert vekstfaktor-reseptor-alfa D842V-mutasjon (ID2020_002) – Metodevurdering pågår, bestilt på bakgrunn av anmodning fra leverandør 9.12.2024 • Behandling av voksne pasienter med indolent systemisk mastocytose med moderate til alvorlige symptomer som ikke er tilstrekkelig kontrollert med symptomatisk behandling (ID2023_043) – avbestilt fordi leverandøren ikke har levert dokumentasjon og besluttet at metoden ikke skal benyttes 23.9.2024

Virkningsmekanisme	Muterte former av proteinene KIT og PDGFRA driver den ukontrollerte proliferasjonen av mastceller forbundet med mastocytose. Avapritinib er en selektiv type 1-tyrosinkinasehemmer som hemmer aktiviteten til disse proteinene. Avapritinib har særlig høy affinitet for PDGFRA D842V- og KIT D816V-mutasjonene. Disse proteinvariantene er kjent for å gi resistens mot andre tyrosinkinasehemmere som imatinib, sunitinib og regorafenib.
Dosering	200 mg oralt én gang daglig, til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☐ Nei ☒
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene som inngår i kostnadssammenstillingen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil komme frem av prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF.

Sykdom

Avansert systemisk mastocytose i andrelinje	
Om sykdommen	Mastocytose er en sjelden tilstand med økt antall mastceller i kroppen. Ved systemisk mastocytose er det nesten alltid opphopning av mastceller i beinmargen og som regel også i andre organer. Ulike former av avansert systemisk mastocytose er ASM, SM-AHN og MCL.
Pasientgrunnlag i Norge	Tilstanden er svært sjelden. I metodevurderingen av midostaurin estimerte Legemiddelverket i 2019 at fem nye pasienter med avansert systemisk mastocytose årlig vil være aktuelle for førstelinjebehandling. DMP antar at tre nye pasienter per år vil være aktuelle for behandling med avapritinib fra andre behandlingslinje, dersom behandlingen innføres.
Behandling i norsk klinisk praksis	Det finnes per i dag ikke nasjonale retningslinjer for behandling av avansert systemisk mastocytose. Med unntak av allogen stamcelletransplantasjon er det ingen kurativ behandling. Midostaurin, en annen tyrosinkinasehemmer, er innført som monoterapi til behandling av voksne med aggressiv systemisk mastocytose, systemisk mastocytose med assosiert hematologisk neoplasme eller mastcelleleukemi (Nye metoder ID2017_053). Andre legemidler som forsøkes i varierende grad er kladribin, interferon, imatinib, dasatinib. Ingen av disse har godkjent indikasjon for denne bruken.
Plassering av avapritinib i behandlingsalgoritmen	Avapritinib vil i henhold til godkjent indikasjon være et behandlingsalternativ i andre og senere linjer dersom behandlingen innføres. Det finnes i dag ingen entydig, etablert andrelinjebehandling. De medisinske fageksperte rekruttert til oppdraget oppgir at de fleste pasienter i Norge får midostaurin som førstelinjebehandling. De mest aktuelle behandlingene i andrelinje er kladribin for pasienter tidligere behandlet med midostaurin, eller midostaurin for pasienter tidligere behandlet med annen behandling.

DMPs vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

Nytte

Avapritinib hemmer aktiveringen av mastceller ved å binde til PDGFR- og KIT-proteiner. Avapritinib er godkjent av EMA til behandling av pasienter som tidligere har fått annen behandling for fremskreden (avansert) systemisk mastocytose (1).

Markedsføringstillatelsen av avapritinib til behandling av ASM, SM-AHN eller MCL etter minst én tidligere systemisk behandling er basert på effektdata fra 47 pasienter i PATHFINDER (2), en fase 2 studie uten kontrollgruppe, som fikk 200 mg avapritinib daglig i 28-dagers-sykluser etter annen systemisk behandling. Resultatene for ASM og MCL er basert på henholdsvis 8 og 10 pasienter, resten hadde SM-AHN. Det finnes ingen studier som direkte sammenlikner effekt av avapritinib med annen behandling.

Et senere datakutt (fra september 2022) har blitt tilgjengelig etter at markedsføringstillatelse ble innvilget, og inkluderer 51 pasienter som hadde fått minst én tidligere behandling og en startdose av avapritinib på 200 mg. Responsraten (ORR) var på samme nivå, men noe økt fra det tidligere datakuttet; 33 av 51 pasienter hadde oppnådd respons (64,7 % [95 % konfidensintervall: 20,1-77,6 %]), hvorav 5 pasienter (9,8 %) oppnådde fullstendig remisjon (CR) og 5 pasienter (9,8 %) oppnådde fullstendig remisjon med delvis restitusjon av perifere blodtellinger (CRh).

Det tok i gjennomsnitt 2 måneder (95 % KI: 0,5-14,6 måneder) for de 33 pasientene nevnt oven til å respondere på behandlingen. Median varighet av respons (DOR) var ikke nådd. Estimert andel av pasienter som fortsatt hadde respons ved 12 og 24 måneder var henholdsvis 93,4 % (95 % KI: 84,6-100,0 %) og 86,6 % (95 % KI: 74,4-98,8 %). Estimatet for totaloverlevelse (OS) i sikkerhetspopulasjonen (67 pasienter i PATHFINDER) ved 24 måneder var 73,6 % (Kaplan-Meier; 95 % KI: 62,3-84,9 %).

For å belyse relativ effekt av avapritinib sammenlignet med dagens behandlingsalternativer, har Blueprint Medicines levert resultater fra en retrospektiv observasjonsstudie, BLU-285-2405 (3). En indirekte sammenligning med beste tilgjengelige behandling, sammensatt av flere forskjellige legemidler, deriblant midostaurin og kladribin, i klinisk praksis i USA og Europa og pasienter som fikk avapritinib i PATHFINDER (2) eller den støttende studien EXPLORER (4) er gjort. I sin analyse har leverandør forsøkt å justere for forskjeller i viktige prognostiske og konfunderende faktorer.

DMP har ikke vurdert denne analysen særskilt og viser til EMAs vurdering, som peker på flere svakheter. Resultatene bør tolkes forsiktig: *hazard ratio* for sammenlikningen OS ved avapritinib med OS ved beste tilgjengelige behandling er 0,48 (95 % KI: 0,92-0,79) (primæranalyse som inkluderer pasienter i første behandlingslinje). Subgruppeanalyser, deriblant målpopulasjonen for denne metodevurderingen, var i tråd med primæranalysen (3). EMA konkluderer at en kan forvente bedre OS ved behandling med avapritinib, men understreker at resultatet er svært usikkert.

Fagekspertene har gitt innspill at de anser avapritinib som en mer effektiv behandling enn dagens andrelinjealternativer, og peker på at det vil være ønskelig å benytte avapritinib i stedet for midostaurin. DMP understreker at godkjent indikasjon for avapritinib, og rammene for denne metodevurderingen, er som behandling i andre linje eller senere, typisk etter behandling med midostaurin.

Sikkerhetsprofilen ved avapritinib er basert på til sammen 193 pasienter med ASM, SM-AHN eller MCL, blant disse 126 pasienter i to studier, EXPLORER (4) og PATHFINDER (2), som fikk en startdose på 200 mg avapritinib. En del av pasientene hadde ikke fått systemisk behandling tidligere.

De vanligste bivirkningene var ødem, trombocytopeni og anemi hos 22 til 38 % av pasientene. Hver åttende pasient fikk en alvorlig bivirkning. De vanligste alvorlige bivirkningene var hematom, anemi og blødning. Det var nødvendig å redusere legemiddeldose hos 79 % av pasientene.

Ressursbruk

Legemiddelkostnaden for et års behandling med avapritinib er om lag 2,4 millioner NOK, basert på apotekenes maksimale utsalgspris (AUP) uten merverdiavgift (mva.). Til sammenligning er legemiddelkostnaden for et års behandling med midostaurin om lag 3,5 millioner NOK, mens et fullt behandlingsløp med kladribin (6 sykluser) koster rundt 110 000 NOK.

DMP har estimert de totale legemiddelkostnadene for et behandlingsløp med avapritinib til om lag 4,9 millioner NOK (udiskontert, maksimal AUP uten mva.) per pasient. Dette er om lag 1,3 millioner NOK mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for behandling med midostaurin og rundt 4,8 millioner NOK mer per pasient enn estimert for kladribin.

For sammenligning av legemiddelkostnader er det er lagt til grunn en gjennomsnittlig behandlingsvarighet på 2 år med avapritinib og 1 år med midostaurin. Hvilken behandlingsvarighet som kan forventes i klinisk praksis er imidlertid usikkert. Begge preparatene bør gis til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet (1, 6). Lengre tid på behandling kan indikere bedre effekt og/eller toleranse, men DMP understreker at en slik naiv sammenligning er meget usikkert.

DMP tror ikke at avapritinib, brukt i henhold til godkjent indikasjon fra andre behandlingslinje, vil erstatte midostaurin hos de fleste pasienter, men vi inkluderer likevel sammenligningen av legemiddelkostnadene for å sette kostnadsnivået i kontekst.

Alvorlighet

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene står i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har utført en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse og uten kvantitativ vurdering av alvorlighetsgraden hos voksne pasienter med ASM, SM-AHN eller MCL som får dagens standardbehandling.

Avansert systemisk mastocytose er en fremskreden og alvorlig tilstand der mastceller hoper seg opp i kroppen. Symptomer på sykdom kan være vekttap, tretthet, påvirket allmenntilstand, væske i bukhulen, samt påvirkning av lever, milt eller benmarg.

De tre ulike kreftformene har alle dårlig prognose. Pasientene kan forvente å leve i 4 år til under 1 år fra diagnosen: median overlevelse cirka 3,5 år ved ASM, cirka 2 år ved SM-AHN og mindre enn 6 måneder ved MCL. For pasientene er det ikke utsikt på helbredelse.

DMP kjenner ikke til estimater for gjennomsnittsalder ved diagnose i Norge. I Danmark i 2014 var pasientenes gjennomsnittsalder ved diagnose cirka 60 år (5).

DMP vurderer avansert systemisk mastocytose som en alvorlig tilstand med dårlig prognose. Vi mener at tilstandene ASM, SM-AHN og MCL sannsynligvis har et høyt absolutt prognosetap.

Budsjettvirkninger

DMP anslår at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk avapritinib for voksne med ASM, SM-AHN eller MCL etter minst én tidligere systemisk behandling vil være om lag 13,5 millioner NOK i det femte

budsjettåret. Beregningene er basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen.

Det er lagt til grunn at 3 nye pasienter årlig starter behandling med avapritinib og 6 pasienter får behandlingen hvert år i det andre og påfølgende budsjettårene. Dersom avapritinib ikke innføres, er det antatt at 2 av pasientene vil motta behandling med kladribin, mens 1 pasient vil motta midostaurin. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Usikkerhet

Det er en svakhet at PATHFINDER var uten kontrollgruppe (2). Fravær av en direkte sammenlikning gjør det vanskelig å vurdere effekten av avapritinib opp mot dagens behandling. Enarmede studier kan ikke isolere effekten av intervensjonen på tidsavhengige endepunkter som progresjonsfri og totaloverlevelse. Slike studier har lav validitet på linje med pasientserier, selv om pasientene får behandling på en standardisert måte og systematisk oppfølging.

Tilstandene er svært sjeldne, og det er derfor vanskelig å rekruttere mange nok pasienter til større randomiserte, kontrollerte studier. Ingen fase 3-studier er planlagt.

Utvidet informasjon

1. Klinisk evidensgrunnlag

1.1 Oversikt over relevant studie

EMA har vurdert at avapritinib har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og har innvilget markedsføringstillatelse for behandling av voksne pasienter med ASM, SM-AHN eller MCL etter minst én tidligere systemisk behandling (1). Hovedstudien som ligger til grunn for EMA sin vurdering er PATHFINDER (2) – se mer informasjon i tabell 1 nedenfor.

Tabell 1 Oversikt over hovedstudien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen

PATHFINDER	
Studie ID	NCT03580655
Design	Fase 2, ikke-kontrollert, åpen
Studielokasjon	Europa og USA
Populasjon	• 18 år og eldre (median 69 år) • ASM, SM-AHN eller MCL diagnose (WHO kriterier) • ingen tidligere behandlet med avapritinib • 89 % med KIT D816V-mutasjon
Intervensjon	Avapritinib oral tablett, daglig i 28-dagers sykluser
Komparator	Ingen
Primært endepunkt	Respons (*objective response rate*) ved 10 måneder
Viktige sekundære endepunkter	• Respons 4 år etter første pasient startet behandling • Tid til respons ved 10 måneder • Varighet av respons ved 10 måneder • Totaloverlevelse • Progresjonsfri overlevelse ved 10 måneder
Observasjonstid	Fra 10 måneder til rundt 4 år
Datakutt	Datakutt (preparatomtale): 21. april 2021 Oppdatert datakutt: 9. september 2022

1.2 Resultater

1.2.1 Effekt

Effekt av avapritinib er basert på resultater fra PATHFINDER (2), som inkluderte pasienter med ASM (8 pasienter), SM-AHN (29 pasienter) eller MCL (10 pasienter) som tidligere hadde fått en eller flere systemiske behandlinger og som fikk behandling i 28-dager sykluser med daglig avapritinib (startdose 200 mg).

Pasientene var fra forskjellige land i Europa og USA, hvorav 70 % menn og 92 % hvite, fra 31 til 86 år med en median alder på 69 år. 30 pasienter (64 %) var 65 år eller eldre, 21 pasienter (21 %) var 75 år og eldre.

37 av pasientene (79 %) hadde fått midostaurin tidligere, 8 (17 %) kladribin, 7 (15 %) interferon alfa, 5 (11 %) hydroksykarbamid og 3 (6 %) azacitidin.

Effektresultatene ved datakutt 21. april 2021 (se utdrag av tabell 7 i preparatomtalen, Figur 1 nedenfor) er basert på 47 pasienter som fikk minst én tidligere systemisk behandling og en startdose på 200 mg avapritinib én gang daglig. Median oppfølging var 12 måneder. Det var nødvendig å redusere maksimal dose på 200 mg avapritinib hos 37 av 47 pasienter (79 %). 28 av 47 pasienter (60 % [95 % KI: 44-74 %]) responderte på behandlingen, vanligvis etter cirka 2 måneder. 86 % av disse pasienter opprettholdt respons ved 24 måneder.

Figur 1 Effektresultater for pasienter med avansert systemisk mastocytose som fikk minst én tidligere systemisk behandling i PATHFINDER, datakutt 21. april 2021 (2)

Effektparameter	Totalt	ASM	SM-AHN	MCL
ORR[1] per modifisert IWG-MRT-ECNM, n (%) (95 % konfidensintervall)	**N = 47** 28 (60) (44,3; 73,6)	**N = 8** 5 (63) (24,5; 91,5)	**N = 29** 19 (66) (45,7; 82,1)	**N = 10** 4 (40) (12,2; 73,8)
Respons per modifisert IWG-MRT-ECNM-kategori, n(%)				
CR	1 (2)	0	1 (3)	0
CRh	4 (9)	2 (25)	2 (7)	0
PR	19 (40)	3 (38)	13 (45)	3 (30)
CI	4 (9)	0	3 (10)	1 (10)
DOR[2] (måneder), median (95 % konfidensintervall)	N = 28 NR (NE, NE)	N = 5 NR (NE, NE)	N = 19 NR (NE, NE)	N = 4 NR (NE, NE)
DOR-rate ved 12 måneder, %	100,0	100,0	100,0	100,0
DOR-rate ved 24 måneder, %	85,6	NE	83,3	NE
Tid til respons (måneder), median (min., maks.)	N = 28 1,9 (0,5; 12,2)	N = 5 2,3 (1,8; 5,5)	N = 19 1,9 (0,5; 5,5)	N = 4 3,6 (1,7; 12,2)
Tid til CR/CRh (måneder), median (min., maks.)	N = 5 3,7 (1,8; 14,8)	N = 2 2,8 (1,8; 3,7)	N = 3 5,6 (1,8; 14,8)	N = 0 NE

Forkortelser: CI = klinisk forbedring; CR = fullstendig remisjon; CRh = fullstendig remisjon med delvis restitusjon av perifere blodtellinger; DOR = responsvarighet; NE = kan ikke beregnes; NR = ikke oppnådd; ORR = generell responsrate; PR = delvis remisjon

[1] ORR per modifisert IWG-MRT-ECNM gjelder pasienter som oppnådde CR, CRh, PR eller CI (CR + CRh + PR + CI)

[2] Beregnet fra Kaplan-Meier-analyse

Data fra et senere datakutt den 9. september 2022 er også tilgjengelig, og inkluderer 51 pasienter som hadde fått minst én tidligere behandling og en startdose av avapritinib på 200 mg. ORR var noe høyere enn ved det tidligere datakuttet: 33 av 51 pasienter hadde respons (64,7 % [95 % KI: 20,1-77,6 %]), hvorav 5 pasienter (9,8 %) oppnådde CR og 5 pasienter (9,8 %) oppnådde CRh.

Blant de 33 pasientene som responderte var median tid til respons 2,0 måneder (95% KI: 0,5-14,6 måneder). Median tid til fullstendig remisjon (CR eller CRh) var 12,1 måneder (95 % KI: 1,8-26,0 måneder). DOR var fortsatt ikke nådd ved datakuttet i september 2022. Estimert DOR-rate ved 12 og 24 måneder var henholdsvis 93,4 % (95 % KI: 84,6-100,0 %) og 86,6 % (95 % KI: 74,4-98,8 %).

Median OS var ikke nådd ved datakutt den 9. september 2022. Kaplan-Meier-estimatet for OS ved 24 måneder i sikkerhetspopulasjonen med 67 pasienter var 73,6 % (95 % KI: 62,3-84,9 %).

1.2.2 Livskvalitet

Data på livskvalitet fra PATHFINDER, målt ved *European Organization for Research and Treatment of Cancer Core QoL Questionnaire C30*, tyder på en rask stigning av livskvalitet sammenliknet med baseline (2). Pasientene opplevde hurtig bedring i livskvalitet (fra 37 til 52 poeng etter 15 dager) sammenlignet med tiden før behandling. Analysen er basert på 47 pasienter.

1.2.3 Sikkerhet

Data for uønskede hendelser ved avapritinib omfatter alle pasienter fra EXPLORER (4) og PATHFINDER (2) som fikk behandling med 200 mg avapritinib daglig (126 av 193 pasienter, 65 %), inkludert pasienter som fikk avapritinib i første linje uten annen tidligere systemisk behandling. Median oppfølgingstid var 41 måneder.

Meget hyppige bivirkninger hos pasientgruppen etter oppstart med 200 mg avapritinib var ødem (70 %), trombocytopeni (47 %), anemi (23 %), neutropeni (21 %), trøtthet (18 %), smaksforstyrrelser (16 %), endring i hårfarge (15 %), diaré (14 %), kvalme og oppkast (13 %). Kognitive forstyrrelser som hukommelsestap og forvirring ble observert hos 19 % av pasientene, men sjeldent alvorlige (1).

12 % av pasientene fikk en alvorlig bivirkning (1). De vanligste alvorlige bivirkningene var anemi (2 %) og intrakraniell blødning (2 %). 9 pasienter døde under behandlingen (2, 4). Én av hendelsene (intrakraniell blødning) ble vurdert til å stå i sammenheng med behandling (4).

I studiene måtte 68 til 72 % av pasientene redusere dose (2, 4) og 7 % (9 pasienter) avsluttet behandlingen på grunn av bivirkninger (1).

2. Økonomi

2.1 Legemiddelkostnader

Per i dag er midostaurin godkjent for behandling av pasienter med ASM, SM-AHN og MCL fra første behandlingslinje. Andre legemidler, for eksempel kladribin, interferon alfa, imatinib og dasatinib, brukes utenfor godkjent indikasjon.

De medisinske fagekspertene rekruttert til oppdraget angir at midostaurin og kladribin er de mest relevante alternativene til avapritinib i andre behandlingslinje. Ettersom midostaurin er innført fra første behandlingslinje, fremstår kladribin å være den mest relevante komparatoren i aktuell linje. Noen pasienter kan imidlertid være aktuelle for midostaurin i annen behandlingslinje.

Blueprint Medicines anslår, basert på tilbakemeldinger fra en annen norsk fagekspert, at 70 % av aktuelle pasienter i dag behandles med midostaurin i første linje (kladribin er relevant komparator i andre linje), mens 30 % mottar annen behandling i førstelinje (midostaurin er relevant komparator i andre linje). DMP har lagt denne fordelingen til grunn for sine budsjettberegninger.

En oversikt over aktuelle behandlingsalternativer er vist i tabell 2 nedenfor. Oppgitte legemiddelpriser er basert på AUP inkludert mva.

Tabell 2 Behandlingsalternativer ved avansert systemisk mastocytose, pakninger og aktuelle priser

Preparat (virkestoff)	Varenummer	Mengde per enhet (mg)	Pakningsstørrelse (antall enheter)	Pakningspris* (NOK)	Pris per enhet* (NOK)
Ayvakyt (avapritinib)	101175	200	30 tabletter	249 936,30	8 331,21
Rydapt (midostaurin)	500476	25	112 kapsler	169 994,00	1 517,80
Litak (kladribin)	020106	10	5 hetteglass	22 597,10	4 519,42

* maksimal utsalgspris for apotek (AUP) inkludert merverdiavgift

Legemiddelkostnadene er beregnet basert på dosering angitt i de relevante preparatomtalene med en antatt etterlevelse på 100 % uten dosejusteringer. Behandlingsvarighet og doseintensitet er usikker, og beregningene representerer et anslag av de faktiske kostnadene.

2.2 Kostnader per behandling

Avapritinib og midostaurin gis i tablettform i 28-dager sykluser hver måned (1, 6). En komplett behandling med kladribin består av 6 sykluser, totalt 30 injeksjoner – se preparatomtale Litak og metodevurdering av Rydapt, Nye metoder ID2017_053 (7, 8). Ved administrasjon av Litak (subkutan injeksjonsvæske) beregnet vi en tilleggskostnad på 270 NOK per injeksjon (9).

Det foreligger konfidensielle, rabatterte priser på flere legemidler. Kostnader basert på disse vil fremkomme av prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF.

Tabell 3 Legemiddel- og administrasjonskostnader ved behandling med avapritinib og alternative regimer

Preparat (virkestoff)	Dosering	Antall enheter per dag	Legemiddel-pris per enhet* (NOK)	Antall enheter per 28 dager	Legemiddelpris per 28 dager* (NOK)	Kostnad per pasient per år*** (NOK)
Ayvakyt (avapritinib)	200 mg én gang daglig oralt, til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet	1	8 331,21	28	233 273,88	3 042 824,49
Rydapt (midostaurin)	100 mg to ganger daglig oralt, så lenge pasienten har klinisk nytte eller inntil uakseptabel toksisitet	8	1 517,80	224	339 988,00	4 434 803,47
Litak (kladribin)	0,14 mg/kg kropps-vekt daglig i 5 dager som subkutan injeksjon, ny syklus hver 28. dag, 6 sykluser totalt**	1	4 519,42	5	22 597,10	143 682,60

* maksimal AUP inkludert merverdiavgift

** off-label dosering basert på fagekspert rekruttert til metodevurdering av Rydapt ved systemisk mastocytose (7)

*** inkludert tilleggskostnad på 270 NOK per subkutan injeksjon (30 injeksjoner med Litak over 6 sykluser á 28 dager)

2.3 Budsjettkonsekvenser for sykehusene

2.3.1 Antall pasienter

Avansert systemisk mastocytose (ASM, SM-AHN og MCL) er svært sjeldne tilstander, og DMP kjenner ikke til norske epidemiologiske data som kan informere om pasientgrunnlaget i Norge. Blueprint Medicines har i sin innsendte budsjettanalyse lagt til grunn at 3 nye pasienter med avansert mastocytose årlig er aktuell for andrelinjebehandling. Videre har de antatt at 2 av disse vil motta behandling med avapritinib dersom slik behandling innføres, mens 1 pasient vil motta alternativ behandling.

Blueprint Medicines anslag på 3 nye pasienter årlig i andrelinje er noe lavere, men i samme størrelsesorden, som Legemiddelverkets anslag fra 2019 på 5 nye pasienter årlig aktuell for førstelinjebehandling i metodevurderingen av midostaurin (7). Det er rimelig at pasientantallet vil være noe lavere i annen behandlingslinje, og DMP legger Blueprint Medicines anslag av antall pasienter (tre nye pasienter i annen linje per år) til grunn for budsjettkonsekvensene, men vi antar 100 % markedsopptak av avapritinib blant disse.

2.3.2 Behandlingsvarighet

Forventet behandlingsvarighet med avapritinib i norsk klinisk praksis er ikke kjent. Ved datakuttet i september 2022 var gjennomsnittlig behandlingsvarighet 20,7 måneder blant pasienter i PATHFINDER som tidligere hadde mottatt systemisk behandling (dokumentasjon fra firma). DMP har antatt en gjennomsnittlig behandlingsvarighet på to år for å beregne forventet pasientantall over fem år.

Dersom avapritinib blir innført i norsk spesialisthelsetjeneste, forventer vi at 6 pasienter vil få denne behandlingen i det femte året etter innføring.

Dersom avapritinib ikke blir innført, er det antatt at 70 % av aktuelle pasienter vil motta kladribin og 30 % vil motta midostaurin (se kapittel 2.1). I våre beregninger får 2 av 3 pasienter kladribin og 1 av 3 midostaurin i annen behandlingslinje.

Forventet behandlingsvarighet med midostaurin i norsk klinisk praksis er heller ikke kjent. I metodevurderingen av midostaurin ved avansert systemisk mastocytose (7) ble det lagt til grunn at en gjennomsnittlig behandling varer i 12 måneder, basert på median behandlingsvarighet i den pivotale kliniske studien. Vi brukte den samme varigheten ved midostaurin også her.

Behandling med kladribin er tidsbegrenset til 6 måneder (6 månedlige sykluser) (8).

Dersom pasientene får betydelig lengre gjennomsnittlig behandling med avapritinib enn antatt, vil budsjettkonsekvensene ved innføring av avapritinib være høyere.

2.3.3 Budsjettkonsekvens

Vi har lagt behandling med henholdsvis kladribin og midostaurin som alternativer til avapritinib til grunn for våre budsjettberegninger. Legemiddelkostnadene for behandling med henholdsvis avapritinib, midostaurin og kladribin er vist ovenfor.

Vi anslår at 2 av 3 pasienter vil få kladribin og 1 av 3 midostaurin i andre linje i dag.

Dersom avapritinib blir innført, regner vi med at denne behandlingen vil fortrenge kladribin og midostaurin hos 100 % av pasienter i andre linje. Tabell 4 viser budsjettvirkningene over de neste fem årene ved en eventuell innføring av avapritinib.

Tabell 4 Forventet budsjettkonsekvens på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett (maksimal AUP inkludert mva.)

	2026	2027	2028	2029	2030
Avapritinib blir innført (NOK)	9 128 472	18 256 944	18 256 944	18 256 944	18 256 944
Avapritinib blir ikke innført (NOK)	4 722 168	4 722 168	4 722 168	4 722 168	4 722 168
Budsjettvirkning (NOK)	**4 406 304**	**13 534 776**	**13 534 776**	**13 534 776**	**13 534 776**

Våre beregninger viser budsjettkonsekvenser i det femte året etter innføring på 13,5 millioner NOK.

Referanser

1. European Medicines Agency (2020). **Preparatomtale Ayvakyt**, først godkjent 30.9.2020, sist endret 18.4.2024
2. Gotlib J, Reiter A, Radia DH, Deininger MW, George TI, Panse J, et al. (2021). **Efficacy and safety of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: interim analysis of the phase 2 PATHFINDER trial**. *Nature Medicine* 27(12):2192-2199
3. Reiter A, Gotlib J, Álvarez-Twose I, Radia DH, Lübke J, Bobbili PJ, et al. (2022). **Efficacy of avapritinib versus best available therapy in the treatment of advanced systemic mastocytosis.** *Leukemia* 36(8):2108-2120
4. DeAngelo DJ, Radia DH, George TI, Robinson WA, Quiery AT, Drummond MW, et al. (2021). **Safety and efficacy of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: the phase 1 EXPLORER trial.** *Nature Medicine* 27(12):2183-2191
5. Cohen SS, Skovbo S, Vestergaard H, Kristensen T, Møller M, Bindslev-Jensen C, Fryzek JP, Broesby-Olsen S (2014). **Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark**. *British Journal of Haematology* 166(4):521-528
6. European Medicines Agency (2017). **Preparatomtale Rydapt**, først godkjent 25.10.2017, sist endret den 12.12.2024
7. Statens legemiddelverk (2019). **ID2017_053 Rydapt (midostaurin) til behandling av fremskreden systemisk mastocytose.** Hurtig metodevurdering: Oppsummering av kliniske data, legemiddelkostnader og budsjettkonsekvenser. *Nye metoder* https://www.nyemetoder.no/metoder/midostaurin-rydapt-indikasjon-ii
8. European Medicines Agency (2009). **Preparatomtale Litak**, først godkjent 14.7.2009, sist endret: 3.4.2025
9. Direktoratet for medisinske produkter (2025). **Enhetskostnadsdatabase**, versjon 1.6, først publisert 9.8.2020, sist endret: 25.2.2025 https://www.dmp.no/offentlig-finansiering/metodevurdering-av-medisinske-produkter/metodevurdering-av-legemidler/innsending-av-dokumentasjon/enhetskostnadsdatabase

Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

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, anslag antall pasienter i Norge forventede effekter av behandling på sikt. DMP har benyttet disse innspillene i sine vurderinger gjennom rapporten.

De medisinske fagekspertene har i tillegg fått mulighet til å levere innspill på én til to sider til metodevurderingen. Det foreligger ingen ytterligere innspill fra de medisinske fagekspertene utover det som kommer frem av rapporten.