Direktoratet for
medisinske produkter

Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Avapritinib (Ayvakyt)

Monoterapi til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk gastrointestinal stromal tumor (GIST) som har blodplatederivert vekstfaktor-reseptor alfa (PDGFRA) D842V-mutasjon.

ID2020_002

22.12.2025

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.

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. 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 den europeiske legemiddelmyndigheten (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 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 **1**

Innholdsfortegnelse **3**

Logg **4**

Forkortelser **6**

Metodevurdering av ID2020_002 ..... **7**

Metode 7

Sykdom 8

DMPs vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden 8

Utvidet informasjon **13**

1. Klinisk evidensgrunnlag **13**

1.1 Oversikt over relevant studie 13

1.2 Resultater 14

1.2.1 Effekt 14

1.2.2 Sikkerhet 18

1.3 Relativ effekt av avapritinib sammenlignet med andre TKI 18

2. Økonomi **20**

2.1 Legemiddelkostnader 20

2.2 Budsjettkonsekvenser for sykehusene 20

Referanser **21**

Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget **22**

Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent **23**

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	**Dato/antall dager**
Tidspunkt for betinget MT for Ayvakyt	24-09-2020
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	09-12-2024
Dokumentasjon mottatt hos DMP	16-04-2025
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	28-05-2025
Saken tildelt saksutreder(e)	29-04-2025
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	20-06-2025
Rapport ferdigstilt	22-12-2025
Total tid hos DMP[1]	250 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	84 dager
Saksbehandlingstid hos DMP[2]	**166 dager**
Herunder[3]:	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	42 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	13 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(e) kan overlappe.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	**Tilknytning**
Marthe Rosvoll Kobbeltvedt	Oslo Universitetssykehus
Dorota Goplen	Haukeland universitetssykehus
Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og plassering av virkestoffet i behandlingsalgoritmen). Direktoratet for medisinske produkter 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**
Marwan Al-Azawi	Saksutreder	Rådgiver
Ingrid Albert	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Forkortelser

Forkortelse	Betydning
AdvSM	Avansert systemisk mastocytose
AE	Bivirkning
AUP	Apotekenes utsalgspris
ASM	Aggressiv systemisk mastocytose
ATC	Anatomisk terapeutisk kjemisk klassifisering
CBR	Klinisk fordelsrate
CR	Komplett respons
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
DOR	Varighet av respons
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group (Performance Status)
EMA	Det europeiske legemiddelbyrået
GIST	Gastrointestinal stromal tumor
IPW	Inverse Probability Weighting
ITC	Indirekte sammenligning
KI	Konfidensintervall
KM	Kaplan-Meier
ORR	Objektiv responsrate
OS	Totaloverlevelse
PDGFRA	Blodplatederivert vekstfaktor-reseptor alfa
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PR	Delvis respons
SAE	Alvorlig bivirkning
SD	Stabil sykdom
SPC	Preparatomtale
TKI	Tyrosinkinasehemmer
TTR	Tid til respons

Metodevurdering av ID2020_002

Metode

Metodevurdering uten helseøkonomisk analyse av legemiddelet Ayvakyt (avapritinib). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har kvalitativt vurdert prioriteringskriteriene nytte og alvorlighet ved bruk av avapritinib ved aktuell indikasjon, samt usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at avapritinib har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt betinget 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 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 virkestoff i behandlingsalgoritmen, og pasientanslag.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2020_002: Monoterapi til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk gastrointestinal stromal tumor (GIST) som har blodplatederivert vekstfaktor-reseptor alfa (PDGFRA) D842V-mutasjon.
Legemiddelfirma	Blueprint Medicines
Preparat	Ayvakyt
Virkestoff	Avapritinib
ATC-kode	L01EX18
Aktuell indikasjon	AYVAKYT er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk gastrointestinal stromal tumor (GIST) som har blodplatederivert vekstfaktor-reseptor alfa (PDGFRA) D842V-mutasjon. Avapritinib fikk betinget markedsføringstillatelse 24. september 2020. For å bekrefte effekt og sikkerhet, skal Blueprint Medicines levere resultater fra en ikke-intervensjonell post-markedsføringsstudie (PASS) i pasienter med ikke-resektabel eller metastatisk GIST med PDGFRA D842V-mutasjon. Studien skal være ferdigstilt innen første kvartal 2027.
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	Metodevurdering ferdigstilt, ikke besluttet enda, ID2021_119: Avapritinib 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 Avbestilt, ID2023_043: Indolent systemisk mastocytose (ISM): AYVAKYT er indisert til behandling av voksne pasienter med indolent systemisk mastocytose (ISM) med moderate til alvorlige symptomer som ikke er tilstrekkelig kontrollert med symptomatisk behandling.
Virkningsmekanisme	Avapritinib er en selektiv type 1-tyrosinkinasehemmer som hemmer aktiviteten til muterte former av KIT og PDGFRA, som er drivere i utviklingen av gastrointestinal stromal tumor (GIST). Legemidlet binder seg til den aktive formen av disse enzymene og har særlig høy affinitet for PDGFRA D842V- og KIT D816V-mutasjonene, som er kjent for å gi resistens mot andre behandlinger som brukes ved GIST, som imatinib, sunitinib og regorafenib.

	Avapritinib hemmer autofosforylering og nedstrøms signalveier som er involvert i celleproliferasjon og overlevelse. In vitro-studier har vist høy hemmende effekt på flere klinisk relevante mutasjoner i KIT ekson 11 og 17, med begrenset effekt på KIT i villtypeform. Legemidlet viser også apoptoseinduserende effekt i cellelinjer med KIT-mutasjoner.
Dosering	Den anbefalte startdosen av avapritinib for GIST er 300 mg oralt én gang daglig. Behandlingen skal fortsette frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet oppstår.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☐ Nei ☒

Sykdom

GIST med PDGFRA D842V-mutasjon	
Om sykdommen	Gastrointestinal stromal tumor (GIST) er en sjelden type sarkom som oppstår i mage-tarmkanalen, oftest i magesekken eller tynntarmen. De fleste tilfeller skyldes aktiverende mutasjoner i KIT- eller PDGFRA-genet, som fører til ukontrollert celledeling. Omtrent 5–10 % av pasienter med avansert GIST har en PDGFRA-mutasjon, oftest D842V, som er assosiert med resistens mot vanlige tyrosinkinasehemmere. De medisinske fagekspertene opplyser om at mutasjonstesting i dag gjøres rutinemessig i klinisk praksis.
Pasientgrunnlag i Norge	I 2024 ble 160 nye tilfeller av GIST rapportert til kreftregisteret. Median alder ved diagnosetidspunktet er ca. 65 år, og kjønnsfordelingen er lik. Mellom 2022 og 2024 hadde 6,7% av pasientene med GIST i Norge metastatisk sykdom ved diagnosetidspunktet. Forventet pasientpopulasjon som kvalifiserer for behandling med avapritinib, anslås å være omtrent 1 pasienter annethvert år, ifølge medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget.
Behandling i norsk klinisk praksis	Per dags dato foreligger det ikke et effektivt behandlingstilbud for pasienter med avansert GIST med PDGFRA D842V-mutasjon i norsk klinisk praksis. Ifølge innspill fra de rekrutterte medisinske fagekspertene responderer ikke denne pasientgruppen på imatinib, som er standard førstelinjebehandling ved avansert GIST. Pasientene får derfor ingen medikamentell behandling. Kirurgi kan vurderes, og i sjeldne tilfeller også strålebehandling.
Plassering av avapritinib i behandlingsalgoritmen	Ifølge innspill fra de medisinske fagekspertene vil avapritinib være aktuelt som førstelinjebehandling for denne pasientgruppen.

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

Nytte

Effekten av avapritinib som behandling for pasienter med inoperabel eller metastatisk gastrointestinal stromal tumor (GIST) med PDGFRA D842V-mutasjon er dokumentert i den åpne, ikke-randomiserte fase I-studien NAVIGATOR (BLU-285-1101) (1). Studien inkluderte totalt 250 pasienter med avansert GIST, hvorav 56 pasienter (22 %) hadde en bekreftet PDGFRA D842V-mutasjon. Av disse mottok 38 pasienter en dose på enten 300 mg eller 400 mg én gang daglig. Denne 300/400 mg-gruppen (N=38) utgjør hovedpopulasjonen for effektvurderingen. Resultater fra hele undergruppen med 56 pasienter (bekreftet mutasjon, alle doser) presenteres også som støtte og for å gi fullstendig oversikt over effektdataene fra studien (1).

NAVIGATOR er en enarmet studie uten komparatorarm. Det foreligger derfor ingen direkte sammenligning med andre behandlinger i relevant behandlingslinje. En randomisert, kontrollert klinisk studie i senere behandlingslinje, hos pasienter uavhengig av mutasjonsstatus, er imidlertid pågående, se omtale av denne under. Effektvurderingen i NAVIGATOR er basert på utfallsmål som objektiv responsrate (ORR), varighet av respons (DOR), progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS) (1). Data for ORR, DOR, PFS og tid til respons (TTR) er hentet fra datakutt per mars 2020, som hadde en median oppfølgingstid på 25,5 måneder for både 300/400 mg-gruppen og hele undergruppen (alle doser). OS og sikkerhetsdata ble oppdatert i datakutt fra januar 2021, hvor median oppfølgingstid var henholdsvis 33,1 måneder for 300/400 mg-gruppen og 36,3 måneder for hele undergruppen (2).

Objektiv responsrate (ORR):
Objektiv respons ble rapportert hos 36 av 38 pasienter (95 %) i 300/400 mg-gruppen og 51 av 56 pasienter (91 %) i hele undergruppen. I hovedpopulasjonen ble det observert komplett respons hos 5 pasienter (13,2 %) og delvis respons hos 31 pasienter (81,6 %). De resterende 2 pasientene (5,3 %) hadde stabil sykdom som beste respons. Median tid til respons var 59,5 dager (95 % KI: 52–757) for 300/400 mg-gruppen og 61,0 dager (95 % KI: 52–757) for hele undergruppen (3).

Varighet av respons (DOR):
Median DOR var 22,1 måneder (95 % KI: 14,1–ikke estimert) i 300/400 mg-gruppen og 27,3 måneder (95 % KI: 17,6–32,2) i hele undergruppen. Estimert andel pasienter som fortsatt var i respons etter 24 måneder var 43,3 % (95 % KI: 25,2–61,3) i 300/400 mg-gruppen og 51,3 % (95 % KI: 36,3–66,3) i hele undergruppen (2).

Progresjonsfri overlevelse (PFS)
Median PFS var 24,0 måneder (95 % KI: 14,1–ikke estimert) i 300/400 mg-gruppen og 29,2 måneder (95 % KI: 15,0–ikke estimert) i hele undergruppen. Estimert 24-måneders PFS-rate var 53,4 % (95 % KI: 36,6–70,2) i 300/400 mg-gruppen og 61,5 % (95 % KI: 48,2–74,8) i hele undergruppen (2).

Totaloverlevelse (OS)
Ved datakutt i januar 2021 var median OS ikke nådd i noen av gruppene. I 300/400 mg-gruppen var estimert 2-års overlevelsesrate 71,0 % (95 % KI: 55,9–86,2) og estimert 3-års overlevelsesrate 71,0 % (95 % KI: 55,9–86,2). For hele undergruppen (alle doser) var estimert 2-års overlevelsesrate 75,3 % (95 % KI: 63,6–87,0) og 3-års overlevelsesrate 65,8 % (95 % KI: 52,1–79,4) (2).

For å sette NAVIGATOR-resultatene i kontekst ble det gjennomført en indirekte sammenligning (ITC) mot en retrospektiv *natural history*-studie (BLU-285-1002). Denne studien inkluderte 22 pasienter med lokalt avansert, metastatisk eller residiverende GIST med PDGFRA D842V-mutasjon diagnostisert i 2000–2016 ved tre amerikanske sentre. Pasientene ble behandlet med tyrosinkinasehemmere (TKI), inkludert imatinib, sunitinib og regorafenib. For ITC-analysen ble data fra 19 pasienter som hadde fått behandling for ikke-operabel eller metastatisk sykdom inkludert som komparatorens effektpopulasjon. De primære og sekundære endepunkter i ITC-en var OS og PFS. Analysen omfattet hele undergruppen av pasienter med PDGFRA D842V-mutasjon fra NAVIGATOR (n = 56), Resultatene fra denne analysen er publisert i von Mehren et al. 2021 (4).

DMP har ikke vurdert validiteten av den justerte analysen særskilt. EMA omtaler BLU-285-1002 i sin vurderingsrapport, men vurderer ikke ITC-en. Analysen benyttet inverse probability weighting (IPW) for å gjøre populasjonene mer sammenlignbare, men det foreligger flere metodiske begrensninger, blant annet manglende informasjon om viktige prognostiske faktorer (særlig ECOG-PS), ubalanser som gjenstår etter justering samt høy vektlegging av enkelte pasienter. Resultatene må derfor tolkes med forsiktighet.

I BLU-285-1002-kohorten var median PFS 3,4 måneder, mens tilsvarende estimat i NAVIGATOR var 29,2 måneder i ujustert analyse og 29,5 måneder i IPW-justert analyse (alle doser, n = 56). Estimert PFS etter 24 måneder var henholdsvis 7 % og 62 % (ujustert). Median OS i den retrospektive kohorten var henholdsvis 26,4 måneder og 12,6 måneder i ujustert og IPW-justert analyse, og var ikke nådd for avapritinib (begge analyser) (5).

Effektdata for avapritinib er også undersøkt i den randomiserte fase III-studien VOYAGER (BLU-285-1303), der avapritinib ble sammenlignet med regorafenib hos pasienter med metastatisk GIST uavhengig av mutasjonsstatus, som tidligere hadde fått imatinib og én eller to andre TKI-er. Studien inkluderte totalt 476 pasienter, men bare 13 hadde PDGFRA D842V-mutasjon (7 behandlet med avapritinib og 6 med regorafenib). I denne undergruppen viste preliminære resultater delvis respons hos 3 av 7 pasienter som fikk avapritinib, mens ingen av pasientene i regorafenib-gruppen oppnådde respons. Median PFS kunne ikke estimeres i avapritinib-gruppen (95 % KI: 9,7–ikke estimert), mens den var 4,5 måneder (95 % KI: 1,7–ikke estimert) i regorafenib-gruppen (6).

De rekrutterte medisinske fagekspertene opplyser at det per i dag ikke foreligger medikamentell behandling for GIST pasienter med PDGFRA D842V-mutasjon, i enkelte tilfeller kan kirurgi eller strålebehandling vurderes. Avapritinib forventes derfor tatt i bruk i førstelinje for denne pasientgruppen. Antall nye pasienter i Norge som årlig kan være aktuelle for oppstart anslås til < 1. Behandling antas å pågå inntil sykdomsprogresjon eller uakseptable bivirkninger. Innspill til Nye metoder fra det kliniske fagmiljøet understreker det samme; at GIST med PDGFRA D842V-mutasjon ikke responderer på imatinib, og at det per i dag ikke finnes et effektivt behandlingstilbud; det beskrives et tydelig klinisk behov, og avapritinib forventes å bli standard behandling i førstelinje (7).

Sikkerheten til avapritinib er basert på NAVIGATOR-studien, som omfatter en samlet sikkerhetspopulasjon på 250 pasienter. I PDGFRA D842V-undergruppen var median behandlingsvarighet 113,3 uker for alle doser og 110,6 uker for 300/400 mg-gruppen. Alvorlige bivirkninger (SAE) ble rapportert hos 47 av 56 pasienter (83,9 %) i D842V-undergruppen, sammenlignet med 66 % i den totale sikkerhetspopulasjonen. Videre avbrøt 27,6 % av pasientene i hele sikkerhetspopulasjonen behandlingen permanent på grunn av bivirkninger (2).

I preparatomtalen beskrives det at de vanligste bivirkningene av enhver grad ved behandling med avapritinib med en startdose på 300 mg eller 400 mg var kvalme (45 %), fatigue (40 %), anemi (39 %), periorbitalt ødem (33 %), ansiktsødem (27 %), hyperbilirubinemi (28 %), diaré (26 %), oppkast (24 %), perifert ødem (23 %), økt tåreproduksjon (22 %), nedsatt appetitt (21 %) og svekket hukommelse (20 %) (8).

Ressursbruk

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med avapritinib er om lag 200 000 NOK, basert på apotekenes maksimale utsalgspris (AUP) uten merverdiavgift (mva.). Ifølge preparatomtalen og de rekrutterte medisinske fagekspertene, vil behandlingen fortsette inntil progresjon eller uakseptable bivirkninger. Median behandlingsvarighet i studien var 110,6 uker og kostnaden for et behandlingsforløp med denne varigheten er om lag 5 100 000 NOK uten mva.

Konfidensielle legemiddelkostnader etter eventuelle prisforhandlinger med leverandør, vil fremkomme av prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF.

Alvorlighet

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har utført en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse, og har ikke benyttet

en kvantitativ metode for å estimere alvorlighetsgraden av avansert GIST med PDGFRA D842V-mutasjon for pasienter som behandles med dagens standardbehandling. Det var få pasienter i studien og median alder var 64 år (område 29–90 år).

Pasienter med inoperabel eller metastatisk GIST som har PDGFRA D842V-mutasjon har dårlig prognose og en betydelig sykdoms- og symptombyrde. Mutasjonen gir primær resistens mot standard tyrosinkinasehemmere, inkludert imatinib, sunitinib og regorafenib, noe som innebærer at det ikke foreligger godkjente effektive legemiddelalternativer for denne pasientgruppen. Prognosen er dårlig, med rapportert median progresjonsfri overlevelse på 3–5 måneder og median totaloverlevelse på ca. 15 måneder (9). Dette er betydelig dårligere enn for øvrige pasienter med avansert GIST, der median OS er over 6 år (10).

Symptomer ved avansert GIST inkluderer magesmerter, gastrointestinal blødning, anemi, obstruksjon, kvalme og oppkast. Symptomene avhenger delvis av tumors lokalisasjon og utbredelse, og metastaser kan føre til ytterligere plager. Mange pasienter rapporterer alvorlig fatigue, som er assosiert med nedsatt fysisk og psykisk funksjon, lavere selvstendighet, og redusert helse-relatert livskvalitet (11).

Budsjettvirkninger

DMP har estimert at årlig budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk avapritinib ved behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk GIST som har PDGFRA D842V-mutasjon vil være om lag 3 millioner NOK. Det er lagt til grunn at 1 ny pasient vil starte behandling med avapritinib annethvert år, og motta behandling i om lag 2 år. Beregningene er basert på maksimal AUP med mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklede, og det er ikke gjort fratrekk for eventuell annen behandling som fortrenges.

Usikkerhet

Som enkeltarmet studie uten kontrollarm har NAVIGATOR begrenset tolkbarhet for tidsavhengige endepunkter (PFS/OS), og en randomisert kontrollert studie ville metodologisk vært mer informativ. Bruk av eksterne/historiske kontroller er dessuten beheftet med betydelig risiko for bias og anbefales bare i særtilfeller (12).
I tillegg medfører NAVIGATORs åpne og ikke-randomiserte studiedesign, samt det begrensende antall pasienter i hovedpopulasjonen for effektvurdering (n = 38) en sentral usikkerhet for tolkingen av resultater.
Selv om effektmålene som ORR og DOR viser høye verdier, kan mangelen på en sammenligningsarm gjøre det vanskelig å avgjøre hvor mye av resultatene som skyldes behandlingen alene.

Videre ble pasienter med kjente hjernemetastaser og alvorlig kardiovaskulær sykdom ekskludert, noe som kan begrense overførbarheten til klinisk praksis (9).

Det understrekes samtidig at pasientpopulasjonen med PDGFRA D842V-mutert GIST er svært liten, noe som gjør gjennomføring av en randomisert kontrollert studie metodologisk og praktisk utfordrende. Resultater fra VOYAGER antyder klinisk aktivitet av avapritinib sammenlignet med regorafenib, selv om den omfattet få D842V-pasienter og var gjennomført i senere behandlingslinjer.

Sammenligningen med den eksterne kohorten (BLU-285-1002) gir et visst referansepunkt for historisk utfall hos pasientgruppen, men usikkerheten er stor. For å gjøre gruppene mer like brukte firma IPW, der pasienter vektes etter sannsynligheten for å tilhøre den ene eller andre gruppen gitt registrerte bakgrunnsvariabler. Denne tilnærmingen har flere kilder til usikkerhet. For det første forutsetter IPW at alle viktige prognostiske og effektmodifiserende faktorer er målt i begge datasett og kan balanseres.

Det er ikke tilfelle ettersom ECOG-PS mangler i BLU-285-1002, selv om ECOG er en kjent prognostisk faktor ved GIST og hadde stor innflytelse på PFS i NAVIGATOR. Videre påvirker valg av kategorier (for eksempel alder <60/≥60 år i stedet for <65/≥65 år) fordelingen i gruppene. Selv etter vekting står det igjen ubalanser (bl.a. i etnisitet og antall tidligere TKI-linjer), og vektfordelingen viser at noen få pasienter blir tillagt stor vekt, slik at resultatet kan bli drevet av få observasjoner. Til slutt er inkluderingstidspunktene forskjellige (NAVIGATOR fra 2015, BLU-285-1002 med pasienter fra 2000–2016), noe som kan gi underliggende forskjeller i diagnostikk og behandling som ikke lar seg justere for.
Samlet betyr dette at forskjellene mellom avapritinib og ekstern TKI-behandling må tolkes med forsiktighet. Den indirekte sammenligningen kan gi et anslag, men den gir ikke et robust mål på relativ effekt når sentrale variabler mangler og ubalansene ikke fullt ut kan korrigeres.

Til sammen gjør disse forholdene at dokumentasjonen for avapritinib er beheftet med betydelig usikkerhet, selv om dataene viser et konsekvent effektbilde.

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 betinget markedsføringstillatelse til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk GIST som har PDGFRA D842V-mutasjon.

Hovedstudien som ligger til grunn for EMA sin vurdering er NAVIGATOR. Studien er oppsummert i tabellen under.

Tabell 1: Oversikt over hovedstudien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen

NAVIGATOR	
Studie ID	BLU-285-1101 (NCT02508532)
Design	Fase 1/2, åpen, enarmet, multisenter studie med doseeskalering og doseekspansjon
Studielokasjon	Global
Populasjon	Studien var delt inn i tre grupper: Gruppe 1: Pasienter med ikke-resektabel GIST som hadde fått sykdomsprogresjon etter behandling med imatinib og minst ett av følgende legemidler: sunitinib, regorafenib, sorafenib, dasatinib, pazopanib eller eksperimentell tyrosinkinasehemmer, og som ikke hadde en D842V-mutasjon i PDGFRA. Gruppe 2: Pasienter med ikke-resektabel GIST med en påvist D842V-mutasjon i PDGFRA-genet, identifisert ved lokal og sentral vurdering, enten i arkivert vevsprøve eller ny biopsi tatt før behandlingsstart med avapritinib. Gruppe 3: Pasienter med ikke-resektabel GIST som hadde fått sykdomsprogresjon eller hadde intoleranse etter behandling med imatinib (også i adjuvant setting), og som ikke hadde fått annen behandling med tyrosinkinasehemmere og ikke hadde kjent D842V-mutasjon i PDGFRA. n = 250 (sikkerhetspopulasjon) n = 56 (undergruppen av GIST-pasienter med PDGFRA D842V-mutasjon) n = 38 (Hovedpopulasjonen for effektvurdering, 300 mg/400 mg dose av avapritinib) ca. 70 % av pasientene i gruppe 2 var menn, 32 % var under 60 år og 68 % var lik/over 65 år. 38 % hadde ECOG performance 0, 57 % hadde ECOG performance 1, og 5 % hadde ECOG performance 2+.
Intervensjon	Fase-1 av NAVIGATOR-studien var en doseeskaleringsstudie for å identifisere anbefalt dose. Fase-2 var en ekspansjonsstudie som vurderte sikkerhet og effekt ved valgt dose. Startdosen på 400 mg én gang daglig ble senere redusert til 300 mg basert på sikkerhetsdata. Behandlingen ble gitt kontinuerlig i 28-dagers behandlingssykluser inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
Komparator	Ingen komparator
Primært endepunkt	Fase 1: Fastsette maksimal tolerert dose (MTD) og anbefalt dose for fase 2 (RP2D).

	Fase 1 og 2: Registrere antall pasienter med bivirkninger (AE) og alvorlige bivirkninger (SAE) fra behandlingsstart og opptil 30 dager etter siste dose (inntil 5 år). Fase 2: Måle objektiv responsrate (ORR) vurdert ved sentral radiologi (mRECIST v1.1)
Viktige sekundære endepunkter	PFS, OS, DOR,
Observasjonstid	Pasientene i PDGFRA D842V-undergruppen som fikk avapritinib 300/400 mg hadde en median oppfølgingstid på 25,5 måneder, og for totaloverlevelse var median oppfølgingstid 33,1 måneder.
Datakutt	Datakuttet i januar 2021 omfattet kun totaloverlevelse og sikkerhet, med median oppfølgingstid på henholdsvis 33,1 og 36,3 måneder for pasienter med PDGFRA D842V-mutasjon som fikk 300/400 mg eller alle doser av avapritinib. Datakuttet i mars 2020 gjaldt responsrater, varighet og tid til respons, progresjonsfri overlevelse og tumorreduksjon, med median oppfølgingstid på 25,5 måneder for begge dosegruppene.

1.2 Resultater

Pasientene inkludert i NAVIGATOR hadde følgende baselinekarakteristika: Median alder var 64 år (område 29–90 år), 66 % var menn og 66 % var hvite. De fleste hadde god funksjonsstatus (ECOG 0–1 hos 61 %, ECOG 2 hos 5 %). Videre hadde 97 % metastatisk sykdom, og 58 % hadde en største mållesjon > 5 cm. Et flertall (90 %) hadde tidligere gjennomgått kirurgi, og pasientene hadde i median mottatt én tidligere behandlingslinje med tyrosinkinasehemmere (område 0–5) (8).

1.2.1 Effekt

Effektdata er basert på pasienter med PDGFRA D842V-mutasjon som fikk enten 300 mg eller 400 mg avapritinib daglig, og disse er analysert samlet som én populasjon (n = 38). EMA vurderer denne tilnærmingen som akseptabel (9). I tillegg er resultater for hele undergruppen som mottok alle dosenivåer (n = 56) også rapportert.

NAVIGATOR-studien har to datakutt som er benyttet i dokumentasjonen. Datakuttet fra mars 2020 omfatter effektdata, inkludert ORR, DOR, TTR, PFS og OS, med en median oppfølgingstid på 25,5 måneder. Datakuttet fra januar 2021 gjelder kun totaloverlevelse og sikkerhet, med median oppfølgingstid på 36,3 måneder.

1.2.1.1 Responsrate ORR (datakutt mars 2020)

ORR var 94,7 % i 300/400 mg-gruppen og 91,1 % i gruppen som mottok alle dosenivåer av avapritinib, noe som viser at nesten alle pasienter med PDGFRA D842V-mutasjon oppnådde klinisk respons.

Tabell 2: Oppsummering av responsrate hos pasienter med inoperabel eller metastatisk GIST med PDGFRA D842V-mutasjon (2)

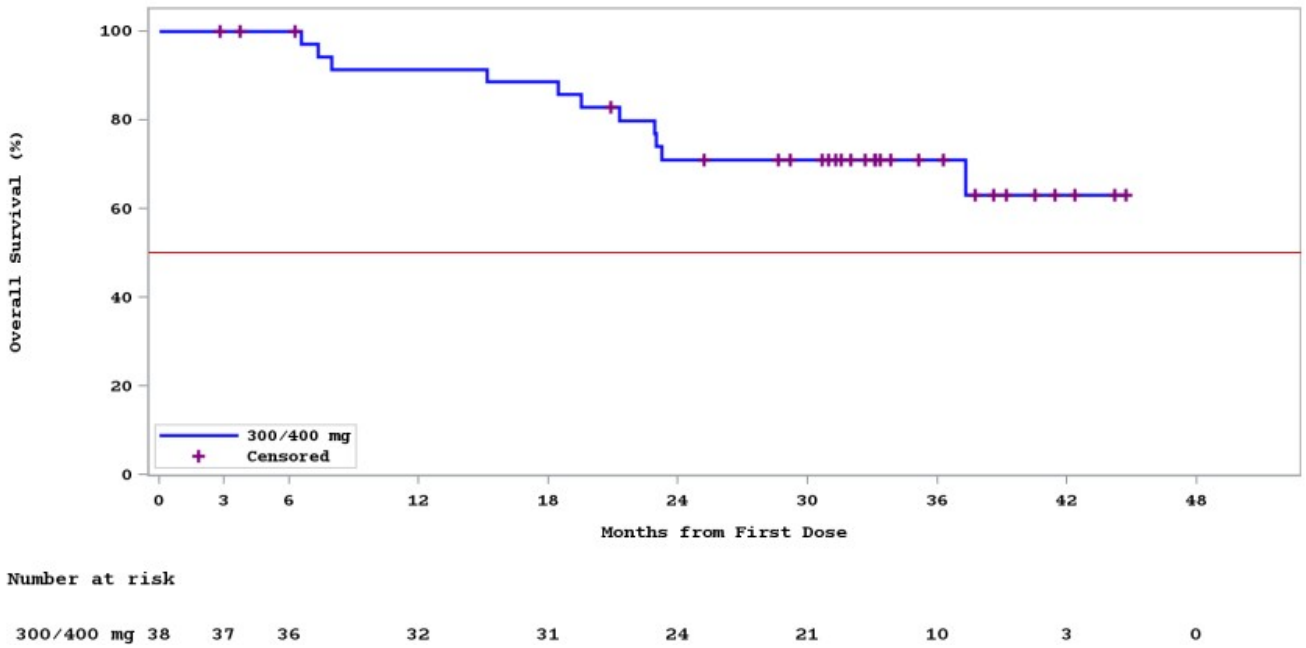
Parameter	**Avapritinib (300 mg/400 mg)** **N = 38**	**Avapritinib (alle doser)** **N = 56**
ORR, n (%, 95% KI)	36 (94.7, 82.3–99.4)	51 (91.1, 80.4-97.0)
Komplett respons CR, n (%, 95% KI)	5 (13.2, 4.4–28.1)	7 (12.5, N/A)
Delvis respons PR, n (%, 95% KI)	31 (81.6, 65.7–92.3)	44 (78.6, N/A)
Stabil sykdom SD, n (%, 95% KI)	2 (5.3, 0.6–17.7)	5 (8.9, N/A)
Progressiv sykdom PD, n (%)	0 (0)	0 (0)
Klinisk fordelsrate CBR, n (%, 95% KI)	37 (97.4, 86.2–99.9)	55 (98.2, 90.4-100.0)
Sykdomskontrollrate, n (%, 95% KI)	38 (100.0, 90.7–100.0)	56 (100, 93.6-100.0)
Median DOR, måneder (95% KI)	22.1 (14.1–ikke estimert)	27.3 (17.6-32.2)

1.2.1.2 Totaloverlevelse OS (datakutt januar 2021)

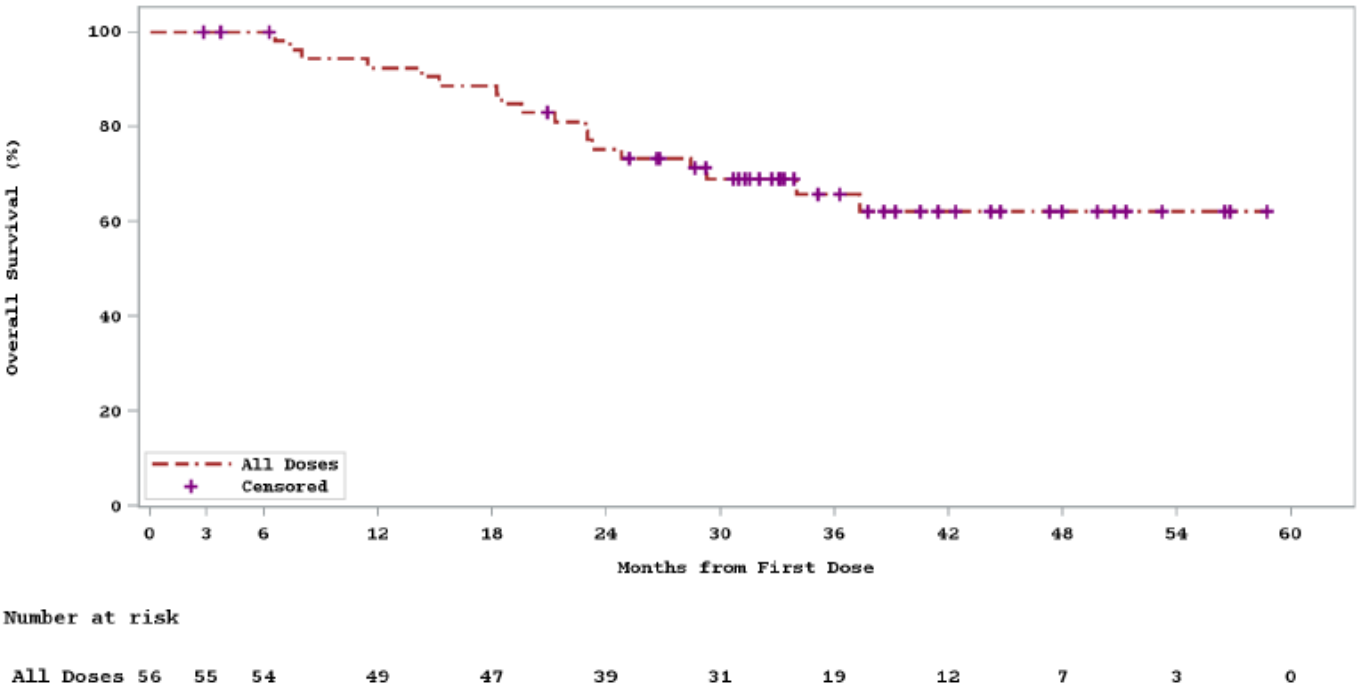
De nyeste OS-resultatene er basert på datakuttet fra januar 2021, uten justering eller sensurering ved behandlingsavslutning. Median oppfølgingstid var 33,1 måneder for 300/400 mg-gruppen og 36,3 måneder for gruppen med alle doser. Median overlevelse var ikke nådd i noen av gruppene.

Tabell 3: Oppsummering av totaloverlevelse hos pasienter med inoperabel eller metastatisk GIST med PDGFRA D842V-mutasjon (2)

Kaplan-Meier estimat	**Avapritinib (300 mg/400 mg)** **N = 38**	**Avapritinib (alle doser)** **N = 56**
Median (95% KI)	-	-
6 måneder (95% KI)	100.0 (100.0, 100.0)	100.0 (100.0, 100.0)
12 måneder (95% KI)	91.4 (82.2, 100.0)	92.5 (85.3, 99.6)
18 måneder (95% KI)	88.6 (78.0, 99.1)	88.7 (80.1, 97.2)
24 måneder (95% KI)	71.0 (55.9, 86.2)	75.3 (63.6, 87.0)
30 måneder (95% KI)	71.0 (55.9, 86.2)	69.0 (56.4, 81.7)
36 måneder (95% KI)	71.0 (55.9, 86.2)	65.8 (52.1, 79.4)
42 måneder (95% KI)	63.1 (43.3, 83.0)	62.1 (47.5, 76.7)



Figur 1 KM -kurve for OS hos pasienter med inoperabel eller metastatisk GIST med PDGFRA D842V-mutasjon; 300/400 mg (2).



Figur 2 KM -kurve for OS hos pasienter med inoperabel eller metastatisk GIST med PDGFRA D842V-mutasjon; alle doser (2)

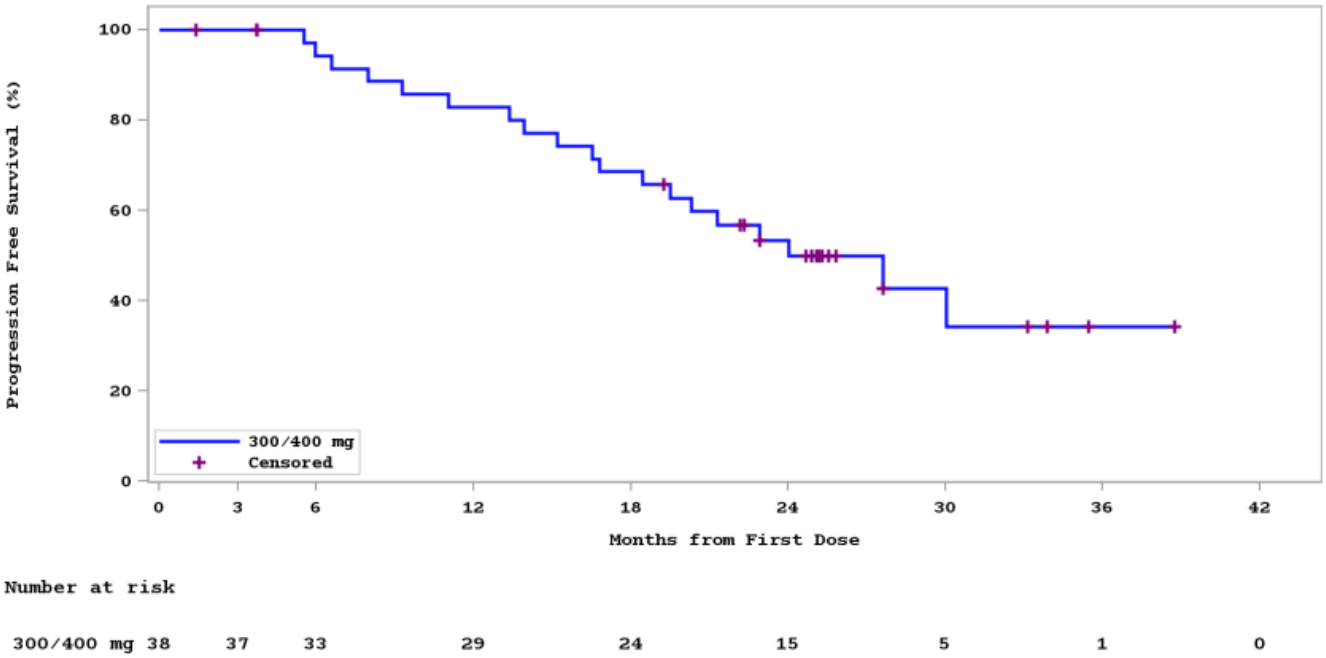
1.2.1.3 Progresjonsfri overlevelse PFS (datakutt mars 2020)

PFS var et sekundært endepunkt i NAVIGATOR-studien. De nyeste resultatene er basert på datakuttet fra mars 2020. Median PFS var 24,0 måneder for 300/400 mg-gruppen og 29,2 måneder for gruppen med alle doser.

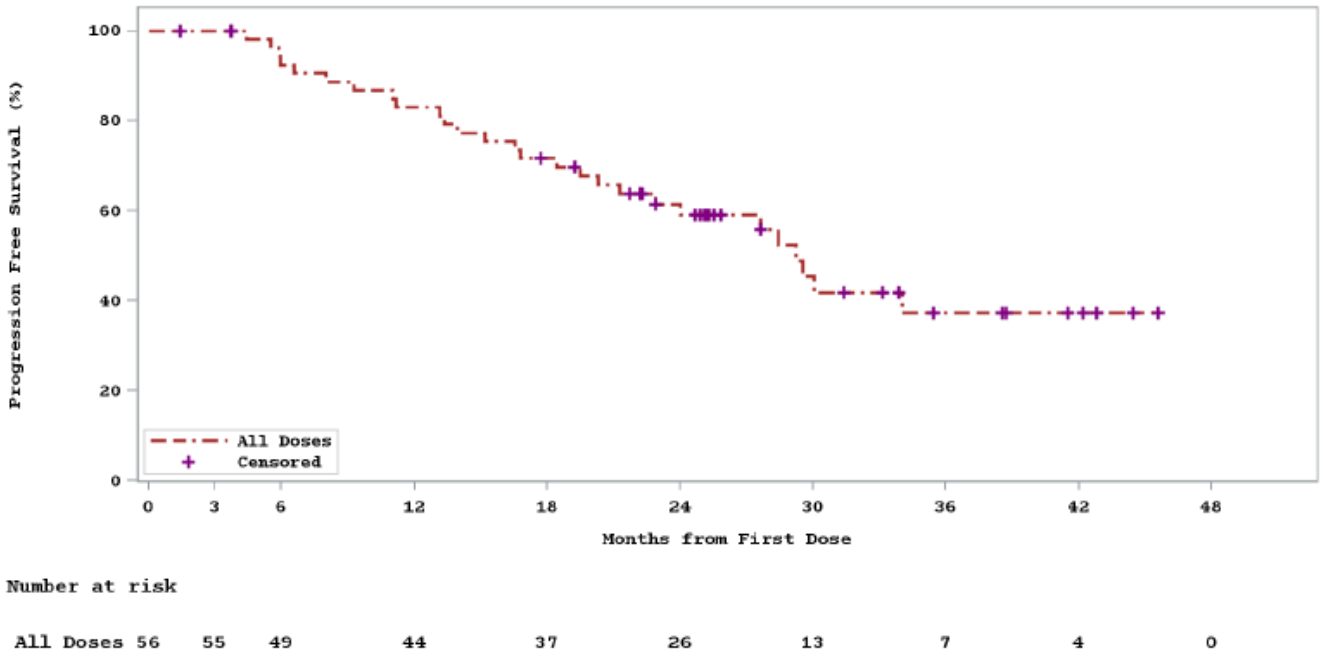
Tabell 4: Oppsummering av PFS i henhold til EMAs sensureringsregel hos pasienter med inoperabel eller metastatisk GIST med PDGFRA D842V-mutasjon (2)

Kaplan-Meier estimat	Avapritinib (300 mg/400 mg)	Avapritinib (All alle doser)

	N = 38	N = 56
Median (95% KI)	24.0 (18.4, -)	29.2 (22.9,-)
6 måneder (95% KI)	94.3 (86.6, 100.0)	92.5 (85.3, 99.6)
12 måneder (95% KI)	82.9 (70.4, 95.3)	83.0 (72.9, 93.1)
18 måneder (95% KI)	68.6 (53.2, 84.0)	71.7 (59.6, 83.8)
24 måneder (95% KI)	53.4 (36.6, 70.2)	61.5 (48.2, 74.8)
30 måneder (95% KI)	42.7 (23.2, 62.3)	45.4 (29.6, 61.1)
36 måneder (95% KI)	34.2 (12.5, 55.8)	37.2 (20.6, 53.8)



Figur 3 Kaplan-Meier-kurve for PFS i henhold til EMAs sensureringsregel hos pasienter med inoperabel eller metastatisk GIST med PDGFRA D842V-mutasjon, 300/400 mg (2)



Figur 4 Kaplan-Meier-kurve for PFS i henhold til EMAs sensureringsregel hos pasienter med inoperabel eller metastatisk GIST med PDGFRA D842V-mutasjon, alle doser (2)

1.2.2 Sikkerhet

Sikkerhetsvurderingen er primært basert på data fra NAVIGATOR-studien. Den samlede sikkerhetspopulasjonen besto av 250 pasienter med GIST som hadde fått minst én dose av avapritinib. Blant disse hadde 56 pasienter en bekreftet PDGFRA D842V-mutasjon, og utgjør undergruppen for vurdering av sikkerhet i målpopulasjonen. Resultatene i denne undergruppen var stort sett i tråd med funnene i hele sikkerhetspopulasjonen (3).

I PDGFRA D842V-undergruppen var median behandlingsvarighet 113,3 uker for alle doser og 110,6 uker for 300/400 mg-gruppen. Alvorlige bivirkninger (SAE) ble rapportert hos 47 av 56 pasienter (83,9 %) i D842V-undergruppen, sammenlignet med 66 % i den totale sikkerhetspopulasjonen. Videre avbrøt 27,6 % av pasientene i hele sikkerhetspopulasjonen behandlingen permanent på grunn av bivirkninger (2).

I SPC-en beskrives det at de vanligste bivirkningene av enhver grad ved behandling med avapritinib med en startdose på 300 mg eller 400 mg var kvalme (45 %), fatigue (40 %), anemi (39 %), periorbitalt ødem (33 %), ansiktsødem (27 %), hyperbilirubinemi (28 %), diaré (26 %), oppkast (24 %), perifert ødem (23 %), økt tåreproduksjon (22 %), nedsatt appetitt (21 %) og svekket hukommelse (20 %) (8).

1.3 Relativ effekt av avapritinib sammenlignet med andre TKI

Det foreligger ingen randomiserte studier som sammenligner avapritinib med andre godkjente behandlinger for pasienter med PDGFRA D842V-mutasjon, i relevant behandlingslinje. I mangel av en kontrollarm i NAVIGATOR-studien, er det gjennomført en retrospektiv sammenligning med en ekstern pasientkohort (BLU-285-1002) bestående av 22 pasienter som tidligere hadde mottatt standard tyrosinkinasehemmere som imatinib, sunitinib og regorafenib. Sammenligningen tyder på at avapritinib gir bedre resultater når det gjelder både progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse, men analysen

er forbundet med betydelig metodisk usikkerhet. DMP har ikke vurdert den indirekte sammenligningen nærmere.

I BLU-285-1002-kohorten var median PFS 3,4 måneder, mens tilsvarende estimat i NAVIGATOR var 29,2 måneder (alle doser, N=56). Estimert PFS etter 24 måneder var henholdsvis 7 % og 62 %. Median OS var 26,4 måneder i den retrospektive kohorten og ikke nådd i NAVIGATOR. Median PFS var omtrent den samme i ujustert og justert (IPW) analyse. I justerte analyser var estimert 2-års OS 38 % for komparatorgruppen og 77 % for pasienter som fikk avapritinib (5). Median OS i den retrospektive kohorten var 12,6 måneder i IPW-justert analyse, og var ikke nådd for avapritinib. Disse forskjellene kan indikere en behandlingsgevinst, men forskjeller i baselinekarakteristika og manglende justering for vesentlige prognostiske faktorer (som ECOG-status og sykdomsutbredelse) svekker tolkningen av resultatene.

Effektdata for avapritinib er også undersøkt i den randomiserte fase III-studien VOYAGER (BLU-285-1303), der avapritinib ble sammenlignet med regorafenib hos pasienter med metastatisk GIST uavhengig av mutasjonsstatus, som tidligere hadde fått imatinib og én eller to andre TKI-er. Studien inkluderte totalt 476 pasienter, men bare 13 hadde PDGFRA D842V-mutasjon (7 behandlet med avapritinib og 6 med regorafenib). I denne undergruppen viste preliminære resultater delvis respons hos 3 av 7 pasienter som fikk avapritinib, mens ingen av pasientene i regorafenib-gruppen oppnådde respons. Median PFS kunne ikke estimeres i avapritinib-gruppen (95 % KI: 9,7–ikke estimert), mens den var 4,5 måneder (95 % KI: 1,7–ikke estimert) i regorafenib-gruppen (6).

På bakgrunn av tidligere studier og erfaringer er det veldokumentert at PDGFRA D842V-mutasjonen er assosiert med lav responsrate på eksisterende TKI-er, særlig imatinib (9). Samlet gir tilgjengelige data en indikasjon på at avapritinib kan gi klinisk relevant nytte sammenlignet med andre tilgjengelige behandlinger, men dokumentasjonen er ikke tilstrekkelig til å kvantifisere en relativ effekt med høy grad av sikkerhet.

2. Økonomi

2.1 Legemiddelkostnader

DMP har oppsummert legemiddelkostnader forbundet med behandling med avapritinib. Legemidlet gis så lenge pasientene har klinisk nytte av behandlingen, eller til uakseptabel toksisitet.

Tabell 5: Pakninger og priser på Ayvakyt

Preparat (virkestoff)	**Form, styrke, antall**	**Maksimal AUP, uten moms**	**Maksimal AUP, med moms**
Avapritinib (Ayvakyt)	Tablett, 300 mg, 30 stk	199 949,04 NOK	249 936,30 NOK

Tabell 6 viser kostnader per måned og per år for behandling med Ayvakyt. En måneds behandling vil tilsvare en pakke med 30 tabletter.
Median behandlingsvarighet for pasienter i undergruppen 300 mg/400 mg var 110,6 uker i studien, og dette legges til grunn i beregningen av kostnaden for median behandlingsvarighet. Det er lagt til grunn at pasienter får 300 mg daglig. Dersom pasienten har behov for dosereduksjon, kan kostnadene bli noe høyere grunnet svinn. Alle styrkene med avapritinib (Ayvakyt) har samme maksimalpris.

Tabell 6: Måneds – og årskostnader per pasient forbundet med behandling

Preparat (virkestoff)	**Dosering**	**Månedskostnad, maksimal AUP med moms**	**Årskostnad, maksimal AUP med moms**	**Kostnad for median behandlingsvarighet, maksimal AUP med moms**
Avapritinib (Ayvakyt)	Anbefalt startdose er 300 mg oralt én gang daglig	249 936,30 NOK	3 042 971 NOK	6 450 023 NOK

2.2 Budsjettkonsekvenser for sykehusene

Avansert GIST med PDGFRA D842V-mutasjon er en sjelden tilstand, og DMP kjenner ikke til norske epidemiologiske data som kan gi informasjon om pasientgrunnlaget i Norge. Ifølge de rekrutterte medisinske fagekspertene, forventes det færre enn én ny pasient per år. Blueprint Medicines har i sin innsendte budsjettanalyse lagt til grunn én ny pasient med PDGFRA D842V annethvert år. DMP baserer analysen av budsjettkonsekvensen på Blueprint Medicines sitt anslag for antall pasienter, med en pasient annethvert år. Med en antatt behandlingsvarighet på om lag 2 år, medfører dette 1 pasient på behandling årlig.

Dersom avapritinib blir innført, regner DMP med at alle pasienter med PDGFRA D842V mutasjon vil bli behandlet med avapritinib, ettersom det ikke finnes andre effektive behandling for denne pasientgruppen i dag. Årlig behandlingskostnad blir 3 millioner kroner inkludert moms.

Referanser

1 Heinrich M. C., Jones R. L., von Mehren M., Schöffski P., Serrano C., Kang Y. K., et al. Avapritinib in advanced PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumour (NAVIGATOR): a multicentre, open-label, phase 1 trial. Lancet Oncol. 2020;21(7):935-46.
2 Corporation Blueprint Medicines. BLU-285-1101 (Avapritinib). A Phase I study of BLU-285 in patients with gastrointestinal stromal tumors (GIST) and other relapsed and refractory solid tumors. Clinical study report. 2021.
3 Jones R. L., Serrano C., von Mehren M., George S., Heinrich M. C., Kang Y. K., et al. Avapritinib in unresectable or metastatic PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumours: Long-term efficacy and safety data from the NAVIGATOR phase I trial. Eur J Cancer. 2021;145:132-42.
4 von Mehren M., Heinrich M. C., Shi H., Iannazzo S., Mankoski R., Dimitrijević S., et al. Clinical efficacy comparison of avapritinib with other tyrosine kinase inhibitors in gastrointestinal stromal tumors with PDGFRA D842V mutation: a retrospective analysis of clinical trial and real-world data. BMC Cancer. 2021;21(1):291.
5 Corporation Blueprint Medicines. Indirect comparison for avapritinib in the treatment of gastrointestinal stromal tumors (GIST) with PDGFRA D842V mutation. [Data on file]. 2020.
6 Kang Y. K., George S., Jones R. L., Rutkowski P., Shen L., Mir O., et al. Avapritinib Versus Regorafenib in Locally Advanced Unresectable or Metastatic GI Stromal Tumor: A Randomized, Open-Label Phase III Study. J Clin Oncol. 2021;39(28):3128-39.
7 Nye Metoder. Innkalling til møte i Bestillerforum for nye metoder 2024 [Available from: https://www.nyemetoder.no/4aeae0/contentassets/02c4d8c8cdba4ea28f9d586cf3d46d50/2024/bestillerforum-09.12.2024.-offentlige-sakspapirer.pdf.
8 (EMA) European Medicines Agency. Ayvakyt: PREPARATOMTALE 2023 [Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/ayvakyt-epar-product-information_no.pdf.
9 (EMA) European Medicines Agency. Ayvakyt: Assessment report 2020 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ayvakyt-epar-public-assessment-report_en.pdf.
10 Folkehelseinstituttet Kreftregisteret ved. Kvalitetsregister for sarkom: Årsrapport 2024 2024 [Available from: https://www.fhi.no/publ/2025/kvalitetsregister-for-sarkom-2024/.
11 Serrano C., Martín-Broto J., Asencio-Pascual J. M., López-Guerrero J. A., Rubió-Casadevall J., Bagué S., et al. 2023 GEIS Guidelines for gastrointestinal stromal tumors. Ther Adv Med Oncol. 2023;15:17588359231192388.
12 (EMA) European Medicines Agency. Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products 2023 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf.

Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

De regionale helseforetakene har oppnevnt 2 medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av virkestoff i behandlingsalgoritmen, og pasientanslag. DMP har benyttet disse innspillene i sine vurderinger gjennom rapporten.

De medisinske fagekspertene har i tillegg fått mulighet til å levere et 1-2 siders innspill til metodevurderingen. Det foreligger ingen ytterligere innspill fra de medisinske fagekspertene utover det som fremgår av rapporten.

Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent

Blueprint Medicines har fått mulighet til å levere en 1-2 siders kommentar som vedlegges rapporten og følger saken. Blueprint Medicines har levert følgende kommentarer:

There are three additional comments we would like to add regarding the assessment of the external control study:

- The magnitude and consistency of the clinical benefit observed with avapritinib represents a clear and clinically meaningful improvement compared with the known natural history of PDGFRA D842V–mutated GIST, a population characterised by rapid disease progression and resistance to available tyrosine kinase inhibitors.
- Overall, Blueprint Medicines does not agree with the weight placed on uncertainty related to the indirect treatment comparison (ITC). This weighting does not adequately reflect the highly targeted mechanism of action of avapritinib against PDGFRA D842V, a mutation that confers primary resistance to all currently available therapies. Avapritinib therefore represents the only biologically plausible and clinically meaningful treatment option, as supported by clinicians consulted by the DMP and acknowledged within the report, in the absence of alternative treatments with demonstrated efficacy.
- Given the rarity of PDGFRA D842V–mutated GIST, indirect or external comparator analyses represent the only feasible approach to contextualising clinical outcomes, as randomised or head-to-head comparative studies are not practically achievable in ultra-orphan patient population.