

Medicinrådets vurdering af avapritinib til behandling af indolent systemisk mastocytose

Vur



Dokumentoplysninger

Godkendt 25. marts 2026

Ikrafttrædelsesdato 25. marts 2026

Dokumentnummer 240263

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Avapritinib (ISM)

Indikation Avapritinib er indiceret til behandling af voksne patienter med indolent systemisk mastocytose (ISM) med moderate til svære symptomer, der er utilstrækkeligt kontrolleret på symptomatisk behandling.

Lægemiddelfirma Blueprint Medicines

ATC-kode L01EX18

Sagsbehandling

Proces 18-ugers proces

Anmodning modtaget fra ansøger 15. februar 2025

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 13. august 2025

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 13. februar 2026

Rådets anbefaling 25. marts 2026

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 31 uger og 1 dag (156 arbejdsdage)

Fagudvalg Kroniske Myeloproliferative sygdomme (inkl. Kronisk myeloid leukæmi)



© Medicinrådet, 2026
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 26. marts 2026



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet avapritinib til behandling af voksne patienter med indolent systemisk mastocytose (ISM) med moderate til svære symptomer, som har utilstrækkelig sygdomskontrol på standardbehandling med *best supportive care* (BSC).

Vurderingen omfatter analyser af effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser, og tager udgangspunkt i den dokumentation, virksomheden Blueprint Medicines har indsendt.

Indolent systemisk mastocytose

ISM er en ikke-fremadskridende form for systemisk mastocytose, karakteriseret ved unormal ophobning af mastceller og deres frigivelse af signalstoffer, hvilket kan give mange forskellige og ofte uforudsigelige symptomer, fx træthed, hovedpine, diffuse smerter, mave-tarm-gener, knogleskørhed, udslæt og hudkløe. En særlig alvorlig manifestation af sygdommen er risikoen for anafylaktiske reaktioner.

Medicinrådet estimerer, at ca. 20-30 patienter, som allerede er diagnosticeret med ISM, vil være kandidater til behandlingen inden for de næste 1–2 år. Herefter forventes fremover maksimalt én patient at være kandidat til behandlingen hvert år.

Avapritinib

Avapritinib binder til den muterede KIT-receptor (KIT D816V) på mastceller, hvorved den ukontrollerede vækst og aktivering af mastcellerne hæmmes. Lægemidlet gives som oral monoterapi (25 mg dagligt) og fortsættes til progression eller uacceptable bivirkninger.

Nuværende behandling i Danmark

Standardbehandling er udelukkende symptomatisk og inkluderer bl.a. antihistaminer, protonpumpehæmmere, knoglebeskyttende behandling samt omalizumab ved udtalte mediatorrelaterede symptomer og adrenalin-pen i tilfælde af anafylaksi. Behandlingen tilpasses patientens dominerende symptomer. Der findes ingen sygdomsmodificerende behandlinger for ISM.

Effekt og sikkerhed

Medicinrådets vurdering af avapritinibs effekt og sikkerhed bygger på den randomiserede, dobbeltblindede og placebokontrollerede del 2 af PIONEER-studiet, hvor avapritinib 25 mg dagligt plus BSC blev sammenlignet med placebo plus BSC hos patienter med moderat til svær ISM. Studiet undersøgte primært patientoplevelt ændring i samlet symptomscore (TSS) efter 24 uger vurderet ved hjælp af et sygdomsspecifikt spørgeskema, mens sekundære effektmål omfattede andelen af patienter med $\geq 30\%$ og $\geq 50\%$ reduktion i TSS. Helbredsrelateret livskvalitet blev målt ved hjælp af EQ-5D-5L instrumentet.

Efter 24 ugers behandling var reduktionen i TSS statistisk signifikant større med avapritinib end med placebo, men forskellen på –6,43 point var mindre end den klinisk relevante forskel på 7-10 point, som er defineret i litteraturen og anvendt i



studieprotokollen. Avapritinib reducerede TSS med >30% hos 45,4% af patienterne, mens det var tilfældet for 29,6% af patienterne behandlet med placebo.

Der blev ikke påvist en statistisk signifikant forskel i ændringen i EQ-5D-5L-score fra baseline til 24 ugers opfølgning mellem avapritinib og placebo.

Avapritinib har en fredelig bivirkningsprofil, og alvorlige uønskede hændelser forekom sjældent og i samme omfang som ved placebo. De hyppigste bivirkninger var perifert ødem, ansigtsødem, rødme og søvnforstyrrelser.

Omkostningseffektivitet

Ansøgers analyse er en cost-utility-analyse baseret på en Markov-model til at estimere omkostningseffektiviteten forbundet med brug af avapritinib til behandling af indolent systemisk mastocytose.

Effektdata i Markov-modellen baserer sig på data om sygdomssværhedsgrad fra head-to-head-studiet PIONEER, data om progression til mere alvorlige sygdomsstadier fra eksterne kilder og data om behandlingsvarighed, placebo-waning og transitionssandsynligheder fra en lang række antagelser. Helbredsrelateret livskvalitet baserer sig på PIONEER-studiet samt eksterne data.

Medicinerådet anvender ansøgers metode og antagelser uden at vurdere, om de afspejler dansk klinisk praksis. Den sundhedsøkonomiske analyse gengives således som en kort opsummering af ansøgers tilgang uden vurdering af dens validitet eller justeringer.

Resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse viser, at de inkrementelle omkostninger ved at tilføje avapritinib til behandling med BSC er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 0,48 QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.

De væsentligste usikkerheders betydning for den sundhedsøkonomiske analyse omfatter:

- Udokumenteret antagelse om behandlingsstop for avapritinib efter 5 år, som afviger fra SPC'et. Det kan i klinisk praksis overvejes at pausere behandling hos enkelte ISM-patienter med vedvarende komplet respons og fuld symptomkontrol, men et evidensgrundlag for en generel stopregel er på nuværende tidspunkt ikke tilgængeligt. Dette indebærer en risiko for at omkostningerne ved behandling med avapritinib er underestimerede.
- Udokumenteret antagelse om halvering af omkostninger til sygdomshåndtering blandt patienter, der responderer på avapritinib. Dette indebærer en risiko for at omkostningerne ved behandling med avapritinib er væsentligt underestimerede.
- Langvarig halvering af omkostninger til sygdomshåndtering blandt patienter, der responderer på avapritinib, også efter ophør af behandling med avapritinib. Dette indebærer en risiko for at omkostningerne ved behandling med avapritinib er underestimerede.



- Der er usikkerhed knyttet til de anvendte nytteværdier. Da studiets HRQoL-data ikke viser signifikante forskelle mellem behandlingsarmene, målt ved EQ-5D-5L, er der ikke dokumentation for, at behandlingens forskydning af patienter til mildere sygdomsstadier faktisk afspejles i en målbar forbedring i livskvalitet. Det indebærer en risiko for, at QALY-gevinsten overvurderes.
- Udokumenteret antagelse om en *waning effect*, hvilket indebærer en mulighed for, at den inkrementelle effekt mellem avapritinib og BSC overestimeres.
- Svagt evidensgrundlag for transitionssandsynlighederne.

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	avapritinib + BSC	BSC	Forskel
Totale omkostninger	■ kr.	■ kr.	■ kr.
Totale leveår	18,34 leveår	18,26 leveår	0,08 leveår
Totale QALY	11,83 QALY	11,35 QALY	0,48 QALY
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 73.711.814 kr./LY Beregnet med SAIP: ■ kr./leveår		
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 11.717.868 kr./QALY Beregnet med SAIP: ■ kr./QALY		

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af avapritinib vil resultere i budgetkonsekvenser for regionerne på ca. ■ DKK i år 5 sammenlignet med BSC. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 41,2 mio. DKK i år 5.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	10
1.1	Om vurderingen	10
1.2	Indolent systemisk mastocytose.....	10
1.3	Avapritinib.....	11
1.4	Nuværende behandling	12
2.	Effekt og sikkerhed	13
2.1	Litteratursøgning	13
2.1	Kliniske studier	14
2.1.1	PIONEER-studiet	15
2.2	Population, intervention, komparator og effektmål.....	16
2.2.1	Population.....	16
2.2.2	Intervention	18
2.2.3	Komparator	19
2.2.4	Effektmål.....	19
2.3	Sammenligning af effekt	19
2.3.1	Analysemetode	19
2.3.2	Gennemsnitlig ændring i TSS	20
2.3.2.1	ISM-SAF spørgeskema	20
2.3.2.2	Resultater	20
2.3.3	Andel af patienter med $\geq 50\%$ og $\geq 30\%$ reduktion in TSS.....	22
2.3.4	Ændring i tryptase, KIT D816V allelfraktionen og mastcelleinfiltration.....	24
2.3.5	Gennemsnitlig ændring i TSS I forlængelsesstudiet.....	25
2.4	Sammenligning af sikkerhed	25
2.5	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	27
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	28
3.1	Sundhedsøkonomisk model.....	28
3.1.1	Analysetype.....	28
3.1.2	Grundantagelser	28
3.1.3	Datagrundlag for patientbevægelser	28
3.1.4	Modeltype og modelstruktur.....	28
3.1.5	Fremskrivning ved brug af transitionssandsynligheder	29
3.2	Helbredsrelateret livskvalitet.....	30
3.2.1	Inkluderede instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet	30
3.2.2	Resultater for nytteværdier	30
3.3	Omkostninger	31
3.3.1	Lægemiddelomkostninger	31
3.3.2	Sygdomshåndtering	32
3.3.3	Patientomkostninger	32
3.4	Resultat af den sundhedsøkonomiske analyse	33
3.4.1	Medicinrådets følsomhedsanalyser	34



3.4.2	Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse.....	34
4.	Budgetkonsekvenser.....	35
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	35
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	36
5.	Referencer.....	37
6.	Sammensætning af fagudvalg	40
7.	Versionslog.....	41



Om Medicinrådets anbefalinger

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

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

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

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

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

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

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

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 40.



Begreber og forkortelser

AIP:	Apotekernes indkøbspris
CI:	Konfidensinterval
CM:	Centimeter
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
HR:	Hazard ratio
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
Kg:	Kilogram
KIT:	Tyrosinkinase-receptor
MAF:	<i>Mutant allele Fraction</i>
Maks.	<i>Maksimum</i>
Min.	<i>Minimum</i>
OR:	Odds ratio
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per protocol</i>
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
QALY:	Kvalitetsjusteret leveår
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SD:	Standardafvigelse
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
TSS:	Samlet symptom score



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet avapritinib til behandling af voksne patienter med indolent systemisk mastocytose (ISM) med moderate til svære symptomer som er utilstrækkeligt kontrolleret på BSC.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Blueprint Medicines.

Blueprint Medicines fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 11. december 2023 [1].

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

1.2 Indolent systemisk mastocytose

Indolent systemisk mastocytose (ISM) er den hyppigste form for systemisk mastocytose og skyldes en overproduktion af mastceller, som oftest samler sig i knoglemarven og i nogle tilfælde i andre organer. Sygdommen er typisk forbundet med en aktiverende mutation i KIT, oftest KIT D816V, som medfører både øget mastcelleantal og en udtalt frigivelse af inflammatoriske mediatorer [2–4].

ISM er den hyppigst forekommende undertype af systemisk mastocytose, hvor aggressiv (advanced) mastocytose er betydeligt sjældnere forekommende. Ved aggressiv mastocytose er infiltration og prolifération så udtalt at organfunktion påvirkes, som det kendes fra maligne kræftsygdomme, mens proliférationen ved ISM er mindre udtalt, og symptombilledet mere kronisk og især præget af mastcellens mediatorer [5].

Symptombilledet varierer meget mellem patienter og kan omfatte hududslæt (urticaria pigmentosa), mave-tarm-gener som diarré og mavesmerter samt knogleskørhed med risiko for frakturer. Anafylaktiske reaktioner forekommer hos 30–40 % af patienterne og kan være alvorlige og uforudsigelige. Mange patienter oplever også mere diffuse symptomer såsom træthed, hovedpine, kognitive gener og knoglesmerter. Der ses desuden en øget risiko for både hjertekarsygdom og visse kræftformer [4,6].

ISM kan være stabil over længere tid, men nogle patienter oplever gradvis forværring af symptomerne, og i sjældne tilfælde kan sygdommen udvikle sig til mere alvorlige mastocytoseformer.



Den samlede påvirkning af funktion og livskvalitet er betydelig. Patienter beskriver, at sygdommens kroniske og uforudsigelige karakter begrænser deltagelsen i sociale aktiviteter, påvirker arbejdsevne og reducerer både fysisk og psykisk trivsel. Frygten for anafylaksi og behovet for konstant opmærksomhed på potentielle triggere skaber en vedvarende belastning. Studier viser nedsat helbredsrelateret livskvalitet sammenlignet med den generelle befolkning [7–9]. Der ses desuden et øget forbrug af akutte sundhedsydelse, særligt blandt patienter med moderat til svær symptombyrde [10].

Diagnosen stilles efter WHO-kriterier [2,3,11,12], som bygger på vævsprøver og laboratorieundersøgelser. Påvisning af mastcelleophobning i knoglemarv eller andre organer udgør et hovedkriterium, mens mindre kriterier blandt andet omfatter KIT-mutation, atypisk mastcellemorfologi, unormal markørekspression eller forhøjet baselineserum-tryptase. Sygdommen klassificeres herefter efter graden af organpåvirkning.

I Danmark er mastocytose beskrevet som højt specialiseret funktion i specialeplaner for dermatologi og hæmatologi, med landsfunktion for disse patienter på mastocytosecentret Odense Universitetshospital (MastOUH), som varetager udredning og behandling af disse patienter.

I Danmark anslås prævalensen af ISM til cirka 9,4 pr. 100.000 [13], svarende til omkring 614 patienter, mens den årlige incidens anslås til godt 0,43 pr. 100.000, svarende til omtrent 26 nye tilfælde årligt. Den relevante patientpopulation for den ansøgte behandling omfatter voksne patienter med moderat til svære symptomer, som ikke opnår tilstrækkelig lindring med standard BSC.

1.3 Avapritinib

Avapritinib markedsføres under handelsnavnet AYVAKYT® og er indiceret til behandling af voksne patienter med indolent systemisk mastocytose med moderate til svære symptomer, som ikke opnår tilstrækkelig lindring af BSC.

Avapritinib er et målrettet tyrosinkinasehæmmende lægemiddel [14], der binder selektivt til mutationer i KIT-receptoren, herunder KIT D816V, som er den hyppigste drivende mutation ved såvel ISM som aggressiv SM. Ved bindingen til den aktiverede, muterede KIT-receptor stabiliseres den i en inaktiv konformation, hvorved der opnås en hæmning af den konstitutive signalering, som normalt driver ukontrolleret proliferation, overlevelse og aktivering af mastceller i sygdommen.

Lægemidlet gives ved ISM som oral monoterapi i en fast dosis på 25 mg én gang dagligt. Lægemidlet kræver ingen samtidig medicinering, men kan gives samtidig med BSC. Til Medicinrådet har ansøger oplyst en behandlingsvarighed for lægemidlet på maksimalt fem år, som begrundes med en vurdering fra en svensk ekspert.

Ifølge produktresuméet bør behandlingen fortsætte indtil sygdomsprogression eller uacceptable bivirkninger [15]. Der er ikke behov for særlige diagnostiske tests før behandlingsstart. Behandlingen bør initieres og monitoreres af speciallæger med



erfaring i mastocytose, og der kan være behov for vurdering af kognitive symptomer samt monitorering af QT-intervallet hos patienter med risikofaktorer [15].

Lægemidlet fik tildelt orphan drug status i EU i 2018, som blev gentildelt i 2022 og 2023 [1]. Udover aktuelle indikation har EMA godkendt avapritinib til:

- Monoterapi til voksne patienter med inoperabel eller metastatisk gastrointestinal stromal tumor med PDGFRA D842V-mutation.
- Til voksne patienter med aggressiv systemisk mastocytose, systemisk mastocytose med associeret hæmatologisk neoplasi eller mastcelleleukæmi efter mindst én systemisk behandling.

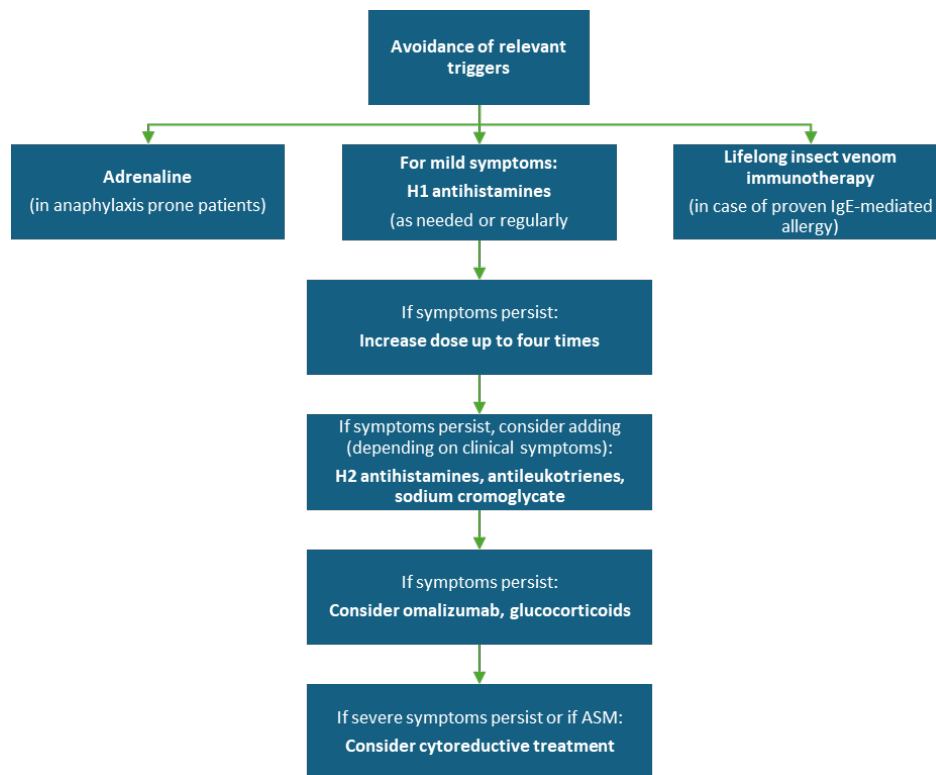
Medicinrådet har tidligere vurderet og anbefalet avapritinib til de to ovenstående indikationer. Her anvendes lægemidlet i højere dosis, typisk 200 mg dagligt.

1.4 Nuværende behandling

Nuværende standardbehandling af ISM i Danmark er symptomatisk og tilpasses individuelt efter patientens dominerende symptomer og komorbiditet. Behandlingen består primært af en trinvis og individualiseret tilgang, hvor patienterne identificerer og om muligt undgår de individuelle triggere, som kan udløse mastcellemediatorfrigivelse, såsom temperaturudsving, fysisk anstrengelse, stress, alkohol eller visse lægemidler. Variationen i triggere er stor, og generelle undgåelsesregimer anbefales derfor ikke.

Den farmakologiske behandling er rettet mod mastcelle-mediatorer og omfatter antihistaminer, leukotrienhæmmere, protonpumpehæmmere, samt omalizumab ved udtalte mediatorrelaterede symptomer, herunder recidiverende anafylaksi. For anafylaktiske reaktioner anvendes adrenalin-pen som standard og alle voksne patienter tilrådes at bære adrenalin-pen. Osteoporose håndteres i samarbejde med endokrinologer og omfatter calcium- og D vitamintilskud, bisfosfonater, m.fl. Patienter med insektgift udløst anafylaksi gives allergivaccination (livslangt) [16,17].

Nedenstående svenske behandlingsalgoritme[18] afspejler overvejende dansk klinisk praksis, dog anvendes systemisk kortikosteroid samt cromoglykat i praksis ikke ved ISM i DK, og i stedet for H2 blokkere som ikke er tilgængelige anvendes PPI-behandling.



Figur 1. Behandlingsalgoritme for ISM jf. svenske nationale guidelines [18]

Forkortelser: ASM, avanceret systemisk mastocytose; IgE, immunglobulin E.

I dansk klinisk praksis kan dosis af antihistaminer øges til 3 gange dosis (fexofenadin) og fire gange dosis (desloratidin) i forhold til dosis angivet af ansøger, mens dosis af omalizumab kan fordobles. Ansøger estimerer, at 5 % af patienterne er i behandling med omalizumab, i Danmark ligger dette tal på 5-10% baseret på MastOUHs kohorte, og blandt disse estimeres at ca. 10% vil have ukontrollerede symptomer trods optimeret symptomatisk behandling.

Medicinrådet har ikke ændret på ansøgers valg af komparator, herunder ansøgers valg af dosering, i den sundhedsøkonomiske model.

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Den kliniske vurdering af avapritinib baserer sig på head-to-head studiet PIONEER, som direkte sammenligner avapritinib plus BSC versus placebo plus BSC. Ansøger har suppleret de publicerede data med interne upublicerede data fra samme studie.

Ansøger har ikke foretaget søgninger for at identificere yderligere evidens til sammenligningen.



2.1 Kliniske studier

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

Tabel 1. Studiet der indgår i Medicinrådets vurdering af effekt og sikkerhed

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål og opfølgningstid	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
PIONEER del 2, NCT03731260	Voksne med ISM med moderate til svære symptomer som er utilstrækkeligt kontrolleret på BSC.	Avapritinib 25 mg dagligt + BSC	Placebo + BSC	Primære effektmål: Gennemsnitlig ændring i TSS målt med ISM-SAF (efter 24 ugers behandling) Sekundære effektmål: Andel af patienter med ≥ 50 % reduktion i ISM-SAF TSS (efter 24 ugers behandling) Andel af patienter med ≥ 30 % reduktion i ISM-SAF TSS (efter 24 ugers behandling) Ændring i tryptase, KIT D816V allelfractionen og mastcelleinfiltration (biomarkører)	<i>Gennemsnitlig ændring i TSS, transitionssandsynligheder, sikkerhed, HRQoL</i>
PIONEER del 3	Voksne med ISM med moderate til svære symptomer som er utilstrækkeligt kontrolleret på BSC.	Avapritinib 25 mg dagligt + BSC	-	Gennemsnitlig ændring i TSS målt med ISM-SAF (efter 2,5 år).	<i>Gennemsnitlig ændring i TSS, transitionssandsynligheder, sikkerhed, HRQoL</i>

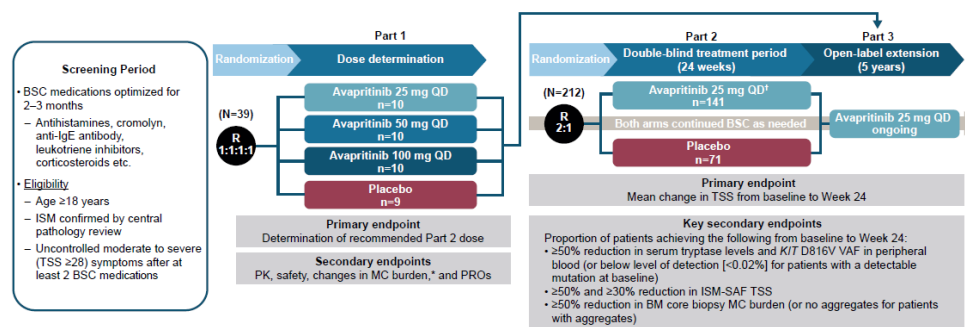


2.1.1 PIONEER-studiet

PIONEER-studiet er et fase 2, randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret multicenterstudie, der undersøger effekt og sikkerhed af avapritinib hos voksne patienter med ISM med moderate til svære symptomer, som ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på BSC. Studiet blev gennemført på 42 centre, primært i Europa.

Studiet består af tre dele (se Figur 2):

- Del 1: Forskellige doser af avapritinib blev undersøgt med henblik på at identificere den anbefalede dosis til videre afprøvning.
- Del 2: Patienter blev randomiseret til avapritinib 25 mg én gang dagligt eller med placebo, begge i kombination med optimal BSC i 24 uger i forholdet 2:1.
- Del 3: Åben forlængelsesstudie, hvor alle patienter modtager avapritinib 25 mg dagligt, og hvor formålet er at vurdere langtidseffekt og sikkerhed. Der kan indgå patienter fra både del 1 og 2. Effektdata i denne vurdering er indhentet efter 2,5 års studiedeltagelse.



Figur 2. Oversigt over PIONEER-studiets 3 dele

Effektvurderingen i denne ansøgning omfatter resultater fra del 2 for den randomiserede ITT-population samt resultater fra del 3 for per-protocol-populationen, som modtog behandling med avapritinib 25 mg i enten del 1 eller 2 (dvs. afspejler den dosis og patientgruppe, der ligger til grund for EMA's godkendte indikation). Del 1 indgår ikke i effektgrundlaget, da formålet med denne del var fastlæggelse af anbefalet dosis.



2.2 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Voksne patienter med ISM med moderate til svære symptomer som er utilstrækkeligt kontrolleret på BSC.	Medicinrådet vurderer, at studiepopulationen overordnet er sammenlignelig med patienterne i dansk klinisk praksis.	Som i PIONEER.
Intervention	Avapritinib 25 mg dagligt plus BSC.	Medicinrådet vurderer, at interventionen er sammenlignelig med den forventede brug af avapritib i dansk klinisk praksis. Medicinrådet bemærker, at BSC i Danmark består af højere dosering af antihistamin samt at alle patienter forventes at have afprøvet anti-IgE antistoffer som del af symptombehandlingen.	Som i PIONEER.
Komparator	Placebo plus BSC	Medicinrådet bemærker, at BSC i Danmark består af højere dosering af antihistamin samt at alle patienter forventes at have afprøvet anti-IgE antistoffer som del af symptombehandlingen.	Som i PIONEER.
Effektmål	Symptomscore på ISM-SAF, biomarkører for ISM, sikkerhed	Medicinrådet vurderer at effektmålene er tilstrækkelige til at vurdere effekt og sikkerhed.	Resultater for symptomscore på ISM-SAF og sikkerhed

2.2.1 Population

212 patienter (141 i interventionsarmen og 71 i komparatorarmen) indgik i PIONEER studiet del 2. I del 3 indgik 150 patienter fra enten interventionsarmen i del 2 eller som modtog behandling med 25 mg avapritinib i del 1.



Tabel 3. Baselinekarakteristika for patienter inkluderet i analyserne af effekt- og sikkerhedsdata

	PIONEER (Part 2)		PIONEER (Part 3)
	Avapritinib 25 mg	Placebo	Avapritinib, 25-mg startdosis og vedligeholdelsesdosis
	N = 141	N = 71	N = 150
Alder (år)*			
Gennemsnit (SD)	48,7 (11,70)	52,2 (12,52)	49,8 (12,9)
Median (Min., Maks.)	50,0 (18, 77)	54,0 (26, 79)	51,0 (18, 76)
Aldersgruppe, n (%)			
<65 år	132 (93,6)	60 (84,5)	133 (88,7)
≥65 år	9 (6,4)	11 (15,5)	17 (11,3)
Køn, n (%)			
Kvinde	100 (70,9)	54 (76,1)	109 (72,7)
Mand	41 (29,1)	17 (23,9)	41 (27,3)
Etnicitet, n (%)			
Hispanic eller Latino	6 (4,3)	1 (1,4)	5 (3,3)
Ikke Hispanic eller Latino	99 (70,2)	58 (81,7)	116 (77,3)
Ikke rapporteret	22 (15,6)	10 (14,1)	19 (12,7)
Ukendt	14 (9,9)	2 (2,8)	10 (6,7)
Race, n (%)			
Asiatisk	1 (0,7)	0	0
Hvid	109 (77,3)	61 (85,9)	128 (85,3)
Ukendt	27 (19,1)	8 (11,3)	18 (12,0)
Anden	4 (2,8)	2 (2,8)	4 (2,7)
Højde (cm)			
n	137	70	148



	Avapritinib 25 mg N = 141	Placebo N = 71	Avapritinib, 25-mg startdosis og vedligeholdelsesdosis N = 150
Gennemsnit (SD)	169,05 (9,726)	166,55 (9,073)	167,6 (9,8)
Median (Min., Maks.)	167,00 (152,4, 194,0)	165,00 (150,2, 195,0)	165,0 (150,2, 195,0)
Vægt (kg)			
n	141	71	150
Gennemsnit (SD)	81,12 (17,915)	82,19 (17,796)	82,0 (19,8)
Median (Min., Maks.)	80,20 (45,0, 126,4)	80,70 (44,4, 134,8)	80,3 (44,1, 148,9)
BMI (kg/m²)			
n	137	70	148
Gennemsnit (SD)	28,31 (5,400)	29,46 (5,276)	29,1 (6,0)
Median (Min., Maks.)	27,84 (17,6, 42,0)	28,99 (19,7, 43,7)	28,3 (17,6, 51,4)

Forkortelser: BMI, body mass index; ITT, intention-to-Treat; Maks., maksimum; Min, minimum; SD, standardafvigelse; cm, centimeter; kg, kilogram.

Medicinerådets vurdering af population

Medicinerådet vurderer, at patienterne i hhv. interventions- og komparatorarmen er balanceret inden for de angivne baselinekarakteristika.

Medicinerådet vurderer, at studiepopulationen er sammenlignelig med patienterne i dansk klinisk praksis, som vil være kandidater til behandling med avapritinib i Danmark. I publikationen af studiet fremgår, at 10% blev co-medicineret med anti-IgE antistof [19]. I dansk klinisk praksis forventes alle patienter der er kandidater til avapritinib at være i behandling med eller have afprøvet omalizumab antistof. Det er uvist, om denne forskel kan forventes at påvirke behandlingseffekten af avapritinib og i givet fald i hvilken retning effekten vil ændre sig.

2.2.2 Intervention

Effektdata for avapritinib blev vurderet på en daglig dosis på 25 mg. Avapritinib findes i tabletter på 300, 200, 100, 50, 25 mg, men det er kun 25 mg der er godkendt af EMA til ISM-indikationen.

Ansøger antager at behandling med avapritinib stopper senest efter 5 år, baseret på en ekspertvurdering.



Medicinrådets vurdering af intervention

Medicinrådet vurderer, at dosis og administrationen af avapritinib i studiet svarer til, hvad der er beskrevet i SmPC'et for avapritinib og den forventede brug af avapritinib i dansk klinisk praksis.

Medicinrådet er ikke enig i ansøgers foreslåede stopregel efter 5 år. Der foreligger ikke data, der kan vejlede om, hvorvidt sygdomsaktiviteten aftager efter en given behandlingsperiode. Det kan i klinisk praksis overvejes at pausere behandling hos enkelte ISM-patienter med vedvarende komplet respons og fuld symptomkontrol, men et evidensgrundlag for en generel stopregel er på nuværende tidspunkt ikke tilgængeligt.

2.2.3 Komparator

I studiet omfattede BSC antihistaminer (H1- og H2-blokkere), anti-IgE antistoffer, protonpumpehæmmere, leukotrien antagonister, kortikosteroid, bisfosfanat, denosumab, NSAID og andre mastcelle stabiliserende lægemidler, fx ketotifen og cromolyn. Doseringer er ikke opgjort i studiet.

Medicinrådets vurdering af komparator

BSC i Danmark indeholder sjældent kortikosteroid og aldrig cromolyn, ketotifen eller H2-blokker, hvor der i stedet for sidstnævnte anvendes PPI. Øvrige behandlinger er sammenlignelige. Medicinrådet antager, at disse forskelle ikke har væsentlig betydning for den samlede behandlingseffekt.

2.2.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for ændringer i symptomscore vurderet ud fra det sygdomsspecifikke spørgeskema Indolent Systemic Mastocytosis Symptom Assessment Form (ISM-SAF), biomarkører for ISM og sikkerhed.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet vurderer at effektmålene er tilstrækkelige til at vurdere effekt og sikkerhed. Den kliniske overførbare af biomarkørdata er imidlertid ikke dokumenteret; sådanne data kan dog bidrage til en forståelse af behandlingens virkningsmekanismer på celleniveau.

2.3 Sammenligning af effekt

2.3.1 Analysemetode

Ansøgers valg af analysemetode

Til sammenligning af effekt og sikkerhed anvendes del 2 og 3 fra PIONEER studiet. Del 2 udgør en direkte sammenligning mellem interventionen (avapritinib) og komparator (placebo) med begge behandlingsarme i tillæg til BSC, mens del 3 er et ukontrolleret opfølgingsstudiet af effekten af avapritinib i tillæg til BSC. Data cut for del 3 var september 2024 og effektdata er angivet efter 2,5 års behandling med avapritinib.



Medicinrådets vurdering af analysemetode

Medicinrådet anvender ansøgers analysemetode til at evaluere effekt og sikkerhed af avapritinib.

2.3.2 Gennemsnitlig ændring i TSS

Det primære effektmål var ændring i samlet symptomscore (TSS) vurderet på det sygdomsspecifikke ISM-SAF. Ændringen blev opgjort som et gennemsnit (least square mean) justeret for randomiseringsfaktorerne serum tryptase (<20 vs. ≥ 20 ng/ml) og baseline TSS sværhedsgrad (moderat: ≥ 28 vs. alvorlig: ≥ 42).

2.3.2.1 ISM-SAF spørgeskema

ISM-SAF er et symptomvurderingsskema udviklet af ansøger i forbindelse med godkendelse af lægemidlet til ISM i EMA/FDA [20].

Symptomvurderingsskemaet består af 12 spørgsmål, hvoraf 11 vurderer sværhedsgraden af centrale ISM-symptomer – herunder knoglesmerter, mavesmerter, hovedpine, kvalme, hudforandringer ("spots"), kløe, flushing, træthed, svimmelhed, kognitive gener ("brain fog") og diarré – ved hjælp af en 11-punkts numerisk skala fra 0 (intet symptom) til 10 (værst tænkelige symptom). Det tolvte spørgsmål registrerer diarréfrekvens som en konkret numerisk værdi.

ISM-SAF kan opgøres på symptomniveau, domæneniveau og som total symptomscore (TSS). Højere scorer angiver større symptombyrde. TSS spænder fra 0 til 110, hvor ≥ 28 svarer til moderate symptomer og ≥ 42 til svære symptomer. Derudover kan der beregnes delscorer for domænerne gastrointestinale, kutane og neurokognitive symptomer (alle i intervallet 0–30).

Patienterne i studiet udfyldte ISM-SAF dagligt i 14 dage op til en monitorering og TSS opgøres som et gennemsnit for denne periode.

I forbindelse med udviklingen af spørgeskemaet har ansøger publiceret en artikel, der omhandler omsætning af ændring i score til kliniske relevante forskelle [21]. I artiklen estimeres klinisk meningsfulde forskelle mellem to behandlingsgrupper (*CID*; *clinically important difference*) til et spænd på 7-10 point og angiver en 10-points grænse som et konservativt estimat for klinisk relevante forskelle mellem to behandlingsgrupper. Et klinisk meningsfuldt respons på individniveau (*CIR*; *clinically important response*) blev angivet til en individuel reduktion på 30 %.

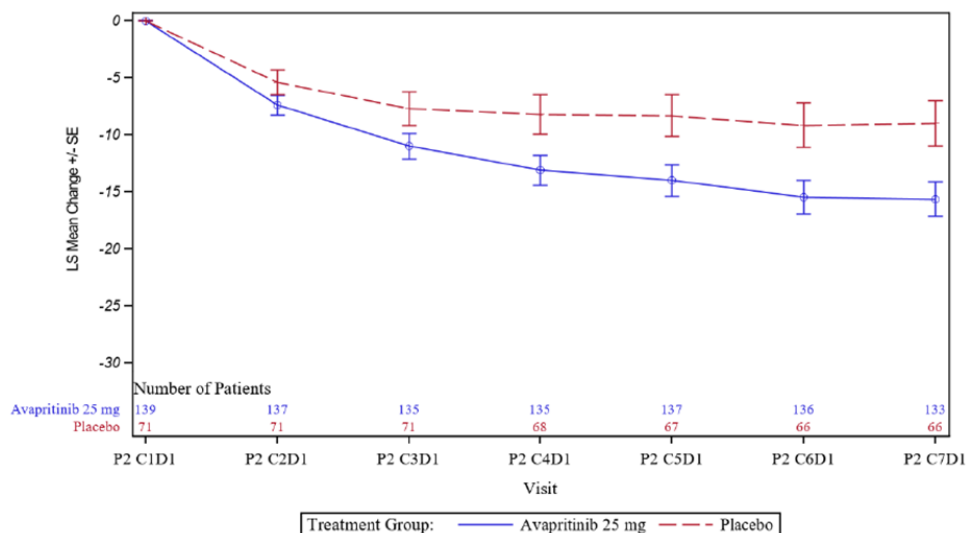
I prototollen til PIONEER studiet blev power analysen baseret på en forventning om en ændring i TSS på -10 i placebogruppen og -19,7 i avapritinib gruppen, dvs. en forskel mellem de to grupper på 9,7 procentpoint. [19]

2.3.2.2 Resultater

Ved baseline i PIONEER del 2 var den gennemsnitlige ISM-SAF TSS 50,17 (SD 19,15) point i avapritinibgruppen og 52,43 (SD 19,82) point i placebogruppen. Under behandlingen sås efter 24 uger en reduktion i TSS i begge grupper. For avapritinib var den justerede



gennemsnitlige ændring fra baseline $-15,58$ (SE $1,54$) sammenlignet med $-9,15$ (SE $2,01$) for placebo, en forskel på $-6,43$ point (95 % CI: $-10,90$ til $-1,96$), hvilket var statistisk signifikant ($P=0,003$), se Figur 3.



Figur 3. LS mean change from baseline in ISM-SAF TSS (ITT population)

Absolutte ændringer i ISM-SAF TSS fremgår af nedenstående tabel.

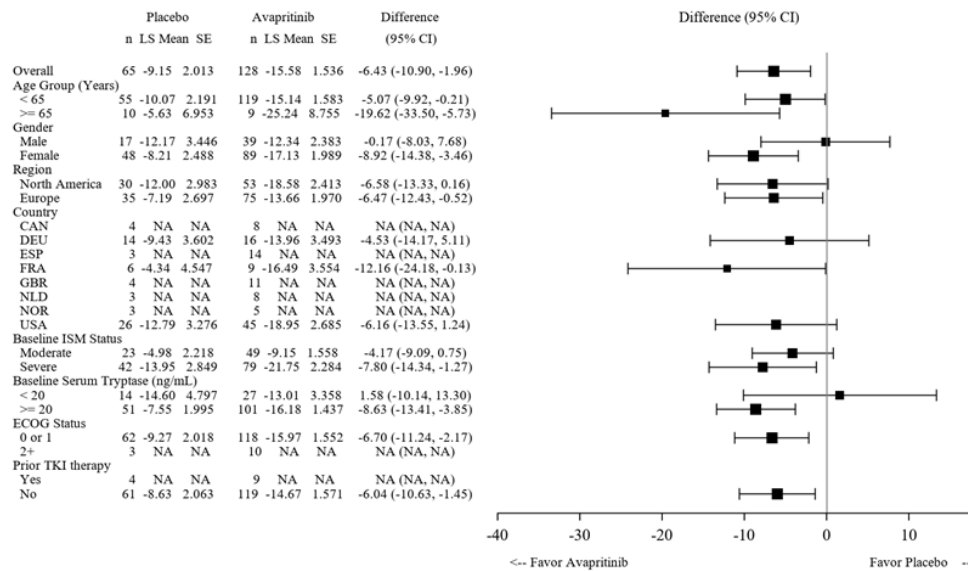
Tabel 4. Gennemsnitlig ændring i TSS fra baseline vurderet på ISM-SAF efter 24 uger (ITT-population)

Parameter	Avapritinib 25 mg N=141	Placebo N=71
Baseline		
n	139	71
Gennemsnit (SD)	50,17 (19,145)	52,43 (19,823)
Median	47,86	47,79
Min., Maks.	12,1, 102,7	18,0, 104,4
C7D1 (24 uger)		
N	130	65
Gennemsnit (SD)	33,48 (20,056)	42,32 (21,027)
Median	31,39	38,21
Min., Maks.	0,9, 103,5	5,5, 86,1

Forkortelser: SD, standardafvigelse; min., minimum; maks., maksimum.



Ansøger har indsendt TSS-data fra en subgruppe analyse, Figur 4:



Figur 4. Subgruppeanalyse af primære effektmål for ITT-populationen.

Avapritinib var bedre end placebo i alle subgrupper med hensyn til den gennemsnitlige ændring i ISM-SAF TSS, bortset fra hos mænd og patienter med et baseline-niveau af serumtryptase under 20 ng/mL.

Medicinrådets vurdering af gennemsnitlig ændring i TSS

Data fra PIONEER viser, at tillæg af avapritinib til BSC medførte en statistisk signifikant forbedret gennemsnitlig symptomscore sammenlignet med placebo. Der bemærkes en forbedring i placebogruppen og forskellen mellem de to grupper (-6,43) er mindre end hvad ansøger forud for studiet har defineret som klinisk relevant forskel mellem to behandlingsgrupper (7–10 point). På den baggrund fremstår den kliniske betydning af effektstørrelsen på gruppeniveau som usikker.

Fra klinisk praksis i Danmark berettes, at det ofte er et enkeltstående symptom, der fylder meget for patienten. Ansøger har ikke inkluderet effektmål for enkeltstående symptomer i ansøgningen, men i publikationen oplyses at den gennemsnitlige ændring i patienternes mest alvorlige symptom var -2,2 (SD 2,3) for avapritinib og -1,4 (SD 1,9) for placebo, dvs. en gennemsnitlig forskel på 0,8 mellem de to grupper (på en skala fra 0–10) [19].

Medicinrådet vurderer, at subgruppe analysen af TSS ikke er dimensioneret til sikre konklusioner om differentieret behandlingsrespons.

2.3.3 Andel af patienter med ≥50% og ≥30% reduktion i TSS

Andelen af patienter, der opnåede en ≥50 % reduktion i ISM-SAF TSS efter 24 uger var 24,8 % (95 % CI: 17,9–32,8) i gruppen behandlet med 25 mg avapritinib og 9,9 % (95 % CI: 4,1–19,3) i placebogruppen. Det beregnede odds ratio (OR) angiver, at patienter, der



blev behandlet med avapritinib, havde tre gange højere odds for mindst 50% symptomreduktion sammenlignet med placebo (OR 3,10; 95 % CI: 1,24–8,64, P = 0,005).

En reduktion på $\geq 30\%$ i ISM-SAF TSS blev opnået hos 45,4 % (95 % CI: 37,0–54,0) af patienterne, der modtog 25 mg avapritinib, og hos 29,6 % (95 % CI: 19,3–41,6) af patienterne i placebogruppen. Det beregnede odds ratio (OR) angiver, at patienter, der blev behandlet med avapritinib, havde dobbelt så høje odds for mindst 30% symptomreduktion sammenlignet med placebo (OR 2,07; 95 % CI: 1,08–3,99; p = 0,009).

Tabel 5. Andel af patienter med $\geq 50\%$ og $\geq 30\%$ reduktion i TSS efter 24 uger (ITT-population)

Sekundære endepunkter	Avapritinib 25 mg		Placebo		Odds ratio		
	n/N (%)	95% CI	n/N (%)	95% CI	Værdi	95% CIs	P-værdi
Patienter med $\geq 50\%$ reduktion i TSS	35/141 (24.8)	17.9-32.8	7/71 (9.9)	4.1-19.3	3.10	1.24-8.64	0.005
Patienter med $\geq 30\%$ reduktion i TSS	64/141 (45.4)	37.0-54.0	21/71 (29.6)	19.3-41.6	2.07	1.08-3.99	0.009

Forkortelser: TSS, samlet symptomscore; CI, konfidensinterval.

Ansøger benytter 30% reduktion som et mål for "behandlingseffekt" i den sundhedsøkonomiske model og antager, at den andel af patienterne, der har en mindre procentvis reduktion i symptomer efter 24 uger vil stoppe behandlingen med avapritinib.

Medicinrådets vurdering af andel af patienter med $\geq 50\%$ og $\geq 30\%$ reduktion i TSS

Ansøger har inden studiet angivet, at en 30% reduktion udgør den mindste kliniske relevante forskel på individniveau og har sat denne værdi som mål for behandlingseffekt. Medicinrådet vurderer, at behandling med avapritinib var forbundet med en højere chance for at opnå denne en reduktion sammenlignet med placebo.

Medicinrådet vurderer overordnet at et en behandlingseffekt defineret som en reduktion i TSS på mindst 30% fremstår klinisk relevant. Hos nogle patienter kan et særligt fremtrædende symptom, men fravær af en række andre symptomer, resultere i at TSS-scoren ikke afspejler sygdommens påvirkning af funktionsevne. Dette nødvendiggør kritisk klinisk individuel vurdering.



2.3.4 Ændring i tryptase, KIT D816V allelfractionen og mastcelleinfiltration

Ansøger har indsendt biomarkørdata for objektive ændringer til behandlingen med avapritinib. Ansøger har ikke indsendt materiale, der dokumenterer sammenhæng mellem biomarkørerne og kliniske endepunkter:

- Tryptasekoncentrationen; opgjort som andel med $\geq 50\%$ reduktion.
- KIT D816V allelfractionen (dvs. muterede/syge mastceller); opgjort som andel med $\geq 50\%$ reduktion eller umålelig.
- Mastcellecelleinfiltration i knoglemarv; opgjort som andel med $\geq 50\%$ reduktion eller ingen aggregater.

Behandling med 25 mg avapritinib reducerede mastcellebyrden hos patienterne målt ved serumtryptase, KIT D816V-MAF og andelen af mastceller i knoglemarven. Odds ratio-estimerne var statistisk signifikante for alle tre endepunkter ($P < 0,0001$ for hvert outcome), se Tabel 6.

Tabel 6. Resultater for objektive mål for mastcellebyrde (ITT Population)

Vigtige sekundære endepunkter	Avapritinib 25 mg		Placebo		Odds ratio		
	n/N (%)	95% CI	n/N (%)	95% CI	Værdi	95% CI	P-værdi
Andel af patienter med $\geq 50\%$ reduktion i serum tryptase	76/141 (53,9)	45,3-62,3	0/71 (0,0)	0,0-5,1	NE	30,59-NE	<0,0001
Andel af patienter med $\geq 50\%$ reduktion i KIT D816V MAF eller ikke påviselig (<0,02%) for patienter med påviselig mutation ved baseline	80/118 (67,8)	58,6-76,1	4/63 (6,3)	1,8-15,5	39,34	10,93-140,56	<0,0001
Andel af patienter med $\geq 50\%$ reduktion i mastceller i knoglemarven eller ingen aggregater for patienter med aggregater ved baseline	56/106 (52,8)	42,9-62,6	13/57 (22,8)	12,7-35,8	4,74	2,06-11,45	<0,0001

Forkortelser: KIT, receptor-tyrosinkinase; MAF, muteret allelfrekvens ; CI, konfidensinterval



Medicinrådets vurdering af ændringer i tryptase, KIT D816V allelfraktionen og mastcelleinfiltration

Medicinrådet vurderer at data fra biomarkørerne viser, at der er en biologisk effekt af lægemidlet, men at der ikke er dokumentation for overførbareheden til klinisk effekt.

2.3.5 Gennemsnitlig ændring i TSS i forlængelsesstudiet

I det ukontrollerede ublindede forlængelsesstudie blev der observeret gennemsnitlige reduktioner fra baseline på 22,2 point i TSS efter 2,5 års behandling med avapritinib i per-protokol populationen (dvs. deltagere der havde modtaget 25 mg avapritinib i enten del 1 eller 2 af studiet).

Tabel 7. Ændring fra baseline (ved start af avapritinib-behandling) i ISM-SAF TSS (PP population)

Parameter	Avapritinib, 25-mg startdosis og vedligeholdt dosis (N=150)
Baseline	
n	150
Gennemsnit (SD)	48,7 (18,0)
C31D1	
n	91
Gennemsnit (SD)	24,4 (19,1)
CFB	
Gennemsnitlig ændring fra baseline (SD)	-22,2 (18,2)

Forkortelser: CFB, ændring fra baseline; SD, standardafvigelse.

Medicinrådets vurdering af ændring i TSS i forlængelsesstudiet

Data fra forlængelsesstudiet viser, at behandlingseffekten gennemsnitlig er større ved behandling udover de 24 uger i den randomiserede del af studiet (-15,58 efter 24 uger og -22,2 efter 2,5 års behandling). Medicinrådet vurderer, at faldet i TSS over tid kan skyldes, at reduktion i mastcellebyrde og dermed symptomer tager tid. Medicinrådet lægger vægt på, at data fra forlængelsesstudiet må tages med forbehold for det åbne design (dvs. deltagere kendte deres behandling og der ikke indgik en kontrolgruppe).

2.4 Sammenligning af sikkerhed

Ansøger præsenterer sikkerhedsdata for to populationer fra PIONEER-studiet:

- Del 2: Alle patienter der modtog mindst en dosis af avapritinib (n=141) eller placebo (n=71) (ITT-populationen).



- Del 3: Alle patienter som modtog 25 mg avapritinib i enten del 1 eller del 2 og fortsatte med at modtage 25 mg avapritinin i del 3 ved tidspunktet for seneste data cut efter (per protokolpopulationen).

Tabel 8. Oversigt over uønskede hændelser

	Part 2		Part 3
	Avapritinib 25 mg N = 141	Placebo N = 71	Avapritinib, 25-mg starting dose and dose maintained
Antal uønskede hændelser, n	N/A	N/A	
Antal og andel af patienter med ≥1 uønsket hændelse, n (%)	128 (90,8)	66 (93,0)	
Antal alvorlige uønskede hændelser*, n	N/A	N/A	
Antal og andel af patienter med ≥ 1 alvorlig uønsket hændelse*, n (%)	7 (5,0)	8 (11,3)	
Antal hændelser af CTCAE grad ≥ 3, n	N/A	N/A	
Antal og andel af patienter med ≥ 1 CTCAE grad ≥ 3 hændelse [§] , n (%)	30 (21,3)	15 (21,1)	
Antal bivirkninger, n	N/A	N/A	
Antal og andel af patienter med ≥ 1 bivirkning, n (%)	N/R	N/R	
Antal og andel af patienter med dosisreduktion, n (%)	2 (1,4)	1 (1,4)	
Antal og andel af patienter, der afbryder behandling uanset årsag, n (%)	3 (2,1)	1 (1,4)	
Antal og andel af patienter, der afbryder behandling på grund af, uønskede hændelser, n (%)	2 (1,4)	1 (1,4)	



Der forekom ingen alvorlige uønskede hændelser med en hyppighed på over 5 % i hverken del 2 eller del 3 af PIONEER-studiet

Fra produktresuméet angives:

- Perifert ødem (12 %)
- Ansigtsødem (7 %)
- Rødme (9 %)
- Søvnløshed (6 %)
- Basisk fosfatase forhøjelse (6 %)

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Medicinrådet vurderer, at avapritinib har en fredelig bivirkningsprofil, hvor alvorlige uønskede hændelser er sjældne. Langtidssikkerhedsdata kendes ikke.

2.5 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Medicinrådet vurderer, at der er flere usikkerheder ved PIONEER-studiets resultater. Avapritinib medførte en statistisk signifikant reduktion i TSS sammenlignet med placebo (–6,43 point), men den observerede forskel ligger imidlertid under den prædefinerede ændring på 7–10 point, som defineret i litteraturen og anvendt i studieprotokollen angiver som et niveau, hvor forskellen mellem de to behandlinger forventes at have sikker klinisk betydning på gruppeniveau. På den baggrund fremstår den kliniske betydning af effektstørrelsen som usikker.

Avapritinib medførte signifikant effekt på biomarkører som mastcelleinfiltration, allelbyrde og tryptase, som er i tråd med lægemidlets biologiske effekt på KIT D816V mutationen. Medicinrådet finder det plausibelt at der kan være en sammenhæng mellem de anvendte biomarkører og den kliniske effekt på symptomscores, men ansøger har ikke fremlagt data, der understøtter dette.

Datagrundlaget for vurderingen af langtids-effekter er forbundet med væsentlige begrænsninger. Forlængelsesdata fra PIONEER del 3 viser vedvarende symptomforbedringer over en periode på 2,5 år. Studiet er dog ukontrolleret og ublindat, hvilket medfører metodisk usikkerhed om størrelsen af den observerede effekt.

Endelig vurderes effektmålet om en ≥ 30 % reduktion i TSS ikke entydigt at afspejle hvorvidt behandlingen skal fortsætte eller ej. I Danmark lægges der også vægt på ændringer i patienternes mest belastende symptomer frem for en samlet procentvis reduktion i TSS. På trods af dette bygger den sundhedsøkonomiske model delvist på denne responsdefinition, hvilket yderligere bidrager til usikkerheden i vurderingen.



3. Sundhedsøkonomisk analyse

Medicinrådet anvender ansøgers valg, antagelser og metode uden at Medicinrådet har vurderet, om disse præcist afspejler dansk klinisk praksis. Det betyder, at Medicinrådet kort opsummerer ansøgers tilgang og valg i den sundhedsøkonomiske analyse uden konkret at vurdere valgenes validitet og foretage eventuelle ændringer.

Lægemiddelansøgningen for avapritinib fremgår af Bilag 3, hvori der findes en mere detaljeret beskrivelse af den tilgang, ansøger har anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse.

3.1 Sundhedsøkonomisk model

3.1.1 Analysetype

Den sundhedsøkonomiske analyse er en cost-utility-analyse af de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med avapritinib som add-on behandling til standardbehandling i dansk klinisk praksis.

3.1.2 Grundantagelser

I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes et begrænset samfundsperspektiv.

Den gennemsnitlige alder for patienterne ved opstart af behandling er 51 år, og den anvendte tidshorisont i den sundhedsøkonomiske analyse er 49 år. Ansøger anvender en cykluslængde på 28 dage, og der anvendes halvcyklus-korrektion. Ansøger har anvendt diskontering på 3,5 %, jf. Medicinrådets metodevejledning.

Der er anvendt aldersjustering af nytteværdier og justering for baggrunds dødelighed i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning.

3.1.3 Datagrundlag for patientbevægelser

Analysen er baseret på patienter med ISM med moderat til alvorlige symptomer, og analysen baserer sig delvist fra head-to-head studiet PIONEER [22], delvist fra eksterne kilder [23–27] og delvist på en lang række antagelser. Fra PIONEER part 2 anvendes data for symptomscore baseret på ISM-SAF TSS-instrumentet. For yderlig information se Bilag 3 afsnit 8.1.2.

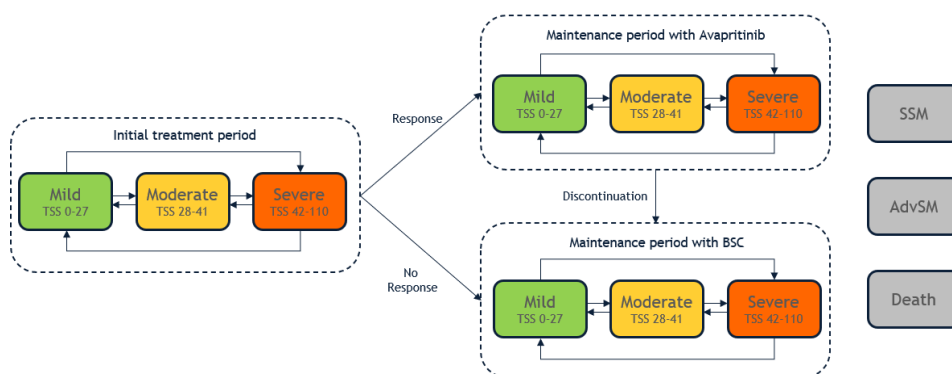
3.1.4 Modeltype og modelstruktur

Ansøger har indsendt en Markov-model med seks gensidigt udelukkende helbredsstadier: mild, moderat og svær sygdom samt SSM, AdvSM og død.

Modelpopulationen består kun af patienter i label-populationen fra PIONEER Part 2 (moderat/alvorlig sygdom ved baseline og kun 25 mg-dosis).



Markov-modellen er visualiseret i Figur 51. Transitionssandsynligheder mellem mild, moderat og svær sygdom er informeret af data fra PIONEER-studiet, mens transitionssandsynligheder til de mere alvorlige sygdomsstadier SMM og AdvSM er informeret af eksterne data og antagelser. Se afsnit 4.1, 4.2 og 8.1 i Bilag 3 for uddybning.



Figur 5. Illustration af modelstrukturen.

Forkortelser: AdvSM, avanceret systemisk mastocytose BSC, best supportive care; SSM, smouldering systemic mastocytosis; TSS, total symptom score.

3.1.5 Fremskrivning ved brug af transitionssandsynligheder

Transitionssandsynlighederne i analysen er baseret på data fra eksterne kilder [23–25] og en række antagelser. Tabel 18 og 19 i bilag 3 præsenterer et overblik over de enkelte transitionssandsynligheder fra og til et givent helbredsstadium baseret på angivne kilder.

I Tabel 9 opsummeres samlet tid i de 5 stadier for hhv. avapritinib og BSC-armen.

Tabel 9. Modelleret tid i de enkelte helbredsstadier, gennemsnit i måneder og år, ikke-diskonterede estimater (halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrunds dødelighed)

	Avapritinib [år]	BSC [år]	Forskel [år]
Tid i mild sygdom	3,67	1,70	1,96
Tid i moderat sygdom	8,14	8,58	-0,43
Tid i svær sygdom	16,27	17,39	-1,12
Tid i SMM	0,61	0,68	-0,07
Tid i AdvSM	1,33	1,49	-0,16
Totale leveår	30,02	29,84	0,18

Forkortelser: AdvSM, avanceret systemisk mastocytose; SMM, Smouldering systemisk mastocytose, BSC, bedste understøttende behandling

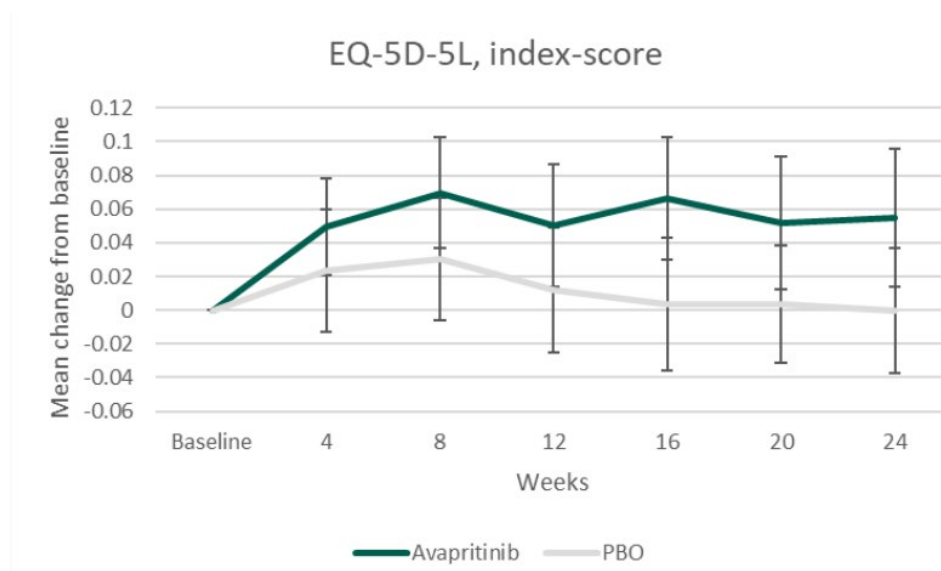


3.2 Helbredsrelateret livskvalitet

Det følgende er en kort opsummering af data om helbredsrelateret livskvalitet. Uddybende information vedr. helbredsrelateret livskvalitet kan findes i bilag 3 afsnit 10.

3.2.1 Inkluderede instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet

Ansøger har afleveret data om helbredsrelateret livskvalitet målt ved hjælp af EQ-5D-5L instrumentet i PIONEER-studiet. EQ-5D-5L blev anvendt til at estimere nytteværdier for helbredsstadierne mild, moderat og svær sygdom. Som vist i Figur 6 havde behandling med avapritinib sammenlignet med placebo kun begrænset effekt på helbredsrelateret livskvalitet, og der blev ikke påvist en signifikant forskel i ændringen i EQ-5D-5L-score fra baseline til 24 ugers opfølgning. Resultaterne for EQ-VAS fra PIONEER-studiets del 2 viste samme tendens, idet der heller ikke her blev observeret forskelle i livskvalitet mellem behandlingsarmene.



Figur 6. Gennemsnitlig ændring fra baseline, EQ-5D-5L, ITT-population (PIONEER del 2)

3.2.2 Resultater for nytteværdier

På baggrund af studiedata, eksterne kilder og antagelser anvender ansøger nytteværdierne opsummeret i Tabel 10. Derudover inkluderer ansøger en række fald i nytteværdi som følge af uønskede hændelser (se bilag 3 tabel 33).



Tabel 10. Anvendte nytteværdier

	Nytteværdi [95 % CI]	Instrument, præferencevægt	Kilde og henvisning
Mild	0.839 [N/A]	EQ-5D-5L, DK	Aldersspecifik værdi for den generelle danske befolkning [28]
Moderat	0.734 [N/A]	EQ-5D-5L, DK	Pooled analyse fra PIONEER del 2 og 3
Svær	0.566 [N/A]	EQ-5D-5L, DK	Pooled analyse fra PIONEER del 2 og 3
SSM	0.531 [N/A]	EQ-5D-5L, UK	EQ-5D-5L blev informeret af et hollandsk rådgivende panel, der blev afholdt den 1. juli 2024. Ansøger har ikke angivet kilden.
AdvSM	0.530 [N/A]	EQ-5D-5L, NL	PATHFINDER studiet - NCT03580655 [29] [Data on file]

Forkortelser: AdvSM, avanceret systemisk mastocytose; SSM, smouldering systemic mastocytosis

3.3 Omkostninger

I dette afsnit følger en kort opsummering af de vigtigste omkostninger der indgår i den sundhedsøkonomiske analyse. Uddybende information findes i bilag 3 afsnit 11.

3.3.1 Lægemiddelomkostninger

Lægemidlerne, der indgår i den sundhedsøkonomiske model, er opsummeret i Tabel 11. Ansøger har ikke inkluderet mulighed for lægemiddelspild eller fraveget en RDI på 100 % for de anvendte lægemidler.

I analysen antages, at patienter i begge behandlingsarme (avapritinib og BSC) modtager behandling med H1-blokkere (Desloratadin, Fexofenadin, Levocetirizin og Hydroxyzin) samt omeprazol og omalizumab. Ansøger har antaget behandling med avapritinib stopper senest efter 5 år, hvilket er forskelligt fra SPC'et og ikke forventes i dansk klinisk praksis. Ansøgers model resulterer i en gennemsnitlig behandlingsvarighed af avapritinib på 2,65 år.

Tabel 11. Lægemidler som anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse

Medicin	Dosis	Administrationsform	Frekvens
Avapritinib	25 mg	Oral	1 gang dagligt
Desloratadine*	5 mg	Oral	1 gang dagligt
Fexofenadine*	180 mg	Oral	1 gang dagligt



Medicin	Dosis	Administrationsform	Frekvens
Levocetirizine*	5 mg	Oral	1 gang dagligt
Hydroxyzine*	25 mg	Oral	1 gang dagligt
Omeprazole	20 mg	Oral	1 gang dagligt
Omalizumab**	150 mg	Subkutan	Hver fjerde uge

Note*: Det antages, at 100 % af patienterne på BSC og avapritinib-armen modtager en H1-blokker, ligeligt fordelt på de fire tilgængelige H1-blokkere. **Det antages at 6 % modtager omalizumab

3.3.2 Sygdomshåndtering

Dette afsnit beskriver kortfattet de omkostninger til sygdomshåndtering der indgår i den sundhedsøkonomiske analyse. Se bilag 3 afsnit 11.4 og appendix K for yderligere beskrivelse samt bilag 3 tabel 37 og 38 for specifikke aktiviteter, frekvenser, DRG-takster og referencer.

Estimeringen af omkostninger til sygdomshåndtering fremkommer på baggrund af en vurdering fra en klinisk ekspert samt *NICE TA883* [30].

Ansøger differentierer behovet for sygdomshåndtering på baggrund af om patienter opnår respons på avapritinib samt sygdomsstadiet (mild, moderat og svært). De gennemsnitlige omkostninger pr. 28-dages cyklus for hver respons- og sygdomstilstand er opsummeret i Tabel 12.

Tabel 12. Estimeret 28-dages gennemsnitsomkostning for sygdomsmonitorering og sygdomshåndtering

Sygdomsstadie	Mild sygdom [DKK]	Moderat sygdom [DKK]	Svær sygdom [DKK]
Opnår ikke respons på avapritinib	9.973	11.881	12.465*
Opnår respons på avapritinib	4.986	5.941	6.233

*Omkostning antaget den samme for patienter i stadierne SSM og Avanceret SM

3.3.3 Patientomkostninger

Dette afsnit beskriver kortfattet de patientomkostninger der indgår i den sundhedsøkonomiske analyse. Se bilag 3 afsnit 11.7 for yderligere beskrivelse.

Patientomkostninger blev beregnet for tre typer besøg: planlagte ambulante besøg, uplanlagte ambulante besøg og indlæggelser med frekvenser beskrevet i ansøgers tabel 37. Patientomkostningerne blev beregnet ved at gange tidsforbruget med en timepris på 191,50 kr. plus 142,60 kr. til transport. Ansøger tilskriver 30 minutter til planlagte besøg, 2 timer til ikke-planlagte besøg, og 16 timer til indlæggelser.



Ansøger differentierer patientomkostninger ligesom for sygdomshåndtering på baggrund af om patienter opnår respons på avapritinib samt sygdomsstadiet (mild, moderat og svært). De gennemsnitlige omkostninger pr. 28-dages cyklus for hver respons- og sygdomstilstand er opsummeret i Tabel 13.

Tabel 13. Estimeret gennemsnitspatientomkostning per 28 dages cyklus

Sygdomsstadie	Mild sygdom [DKK]	Moderat sygdom [DKK]	Svær sygdom [DKK]
ikke-responderende	798	951	998*
Responderede	399	475	498

*Omkostning antaget den samme for patienter i stadierne SSM og Advanced SSM som i svær sygdom

3.4 Resultat af den sundhedsøkonomiske analyse

Medicinrådet præsenterer én hovedanalyse som afspejler ansøgers tilgang til estimering af omkostningseffektiviteten for avapritinib.

I analysen estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient til 0,48 QALY (0,08 leveår), mens de inkrementelle omkostninger ca. er [redacted] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [redacted] DKK pr. QALY. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 5.646.496 DKK, mens ICER er ca. 11.717.868 DKK pr. QALY.

De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostningerne for avapritinib samt omkostningerne til sygdomshåndtering. QALY-gevinsten er drevet af, at patienter i gennemsnit har et mildere sygdomsforløb og derfor bedre helbredsrelateret livskvalitet i avapritinib-armen.

Tabel 14. Resultatet af den sundhedsøkonomiske, diskonterede estimer, halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrunds dødelighed

	Avapritinib	BSC	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[redacted] kr.	[redacted] kr.	[redacted] kr.
Administration	2.136 kr.	2.136 kr.	0 kr.
Sygdomshåndtering	2.176.939 kr.	2.893.531 kr.	-716.592 kr.
Håndtering af uønskede hændelser	4.361 kr.	4.919 kr.	-558 kr.
Patienttid	174.223 kr.	231.573 kr.	-57.350 kr.
Totale omkostninger	[redacted] kr.	[redacted] kr.	[redacted] kr.
Leveår (Mildt)	2,89 leveår	1,09 leveår	1,80 leveår



	Avapritinib	BSC	Forskel
Leveår (Moderat)	4,84 leveår	5,28 leveår	-0,44 leveår
Leveår (Svær)	9,53 leveår	10,65 leveår	-1,12 leveår
Leveår (SSM)	0,34 leveår	0,39 leveår	-0,05 leveår
Leveår (Advance SM)	0,73 leveår	0,84 leveår	-0,11 leveår
Totale leveår	18,34 leveår	18,26 leveår	0,08 leveår
QALY (Mildt)	2,37 QALY	0,89 QALY	1,48 QALY
QALY (Moderat)	3,42 QALY	3,73 QALY	-0,31 QALY
QALY (Alvorligt)	5,13 QALY	5,74 QALY	-0,61 QALY
QALY (SSM)	0,22 QALY	0,25 QALY	-0,03 QALY
QALY (AdvSM)	0,43 QALY	0,50 QALY	-0,07 QALY
Totale QALYs	11,83 QALY	11,35 QALY	0,48 QALY

Inkrementelle omkostninger pr. vundet leveår ■■■ kr./leveår

Inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ■■■ kr./QALY

Forkortelser: AdvSM, avanceret systemisk mastocytose; BSC, bedste understøttende behandling; ICER, inkrementel omkostningseffektivitets-ratio; SSM, smouldering systemisk mastocytose; QALY, kvalitetsjusteret leveår.

3.4.1 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Medicinrådet har ikke har ikke udført følsomhedsanalyser. Der henvises til bilag 3 afsnit 12.2 for ansøgers udførte følsomhedsanalyser.

3.4.2 Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse

De væsentligste usikkerheders betydning for den sundhedsøkonomiske analyse er ikke blevet undersøgt nærmere. Der er dog en række forhold, som sandsynligvis reducerer den samlede omkostningseffektivitet. Disse usikkerheder omfatter blandt andet:

- Udokumenteret antagelse om behandlingsstop for avapritinib efter 5 år, som afviger fra SPC'et. Det kan i klinisk praksis overvejes at pausere behandling hos enkelte ISM-patienter med vedvarende komplet respons og fuld symptomkontrol, men et evidensgrundlag for en generel stopregel er på nuværende tidspunkt ikke tilgængeligt. Dette indebærer en risiko for at omkostningerne ved behandling med avapritinib er underestimerede.



- Udokumenteret antagelse om halvering af omkostninger til sygdomshåndtering blandt patienter der responderer på avapritinib. Dette indebærer en risiko for at omkostningerne ved behandling med avapritinib er væsentligt underestimerede.
- Langvarig halvering af omkostninger til sygdomshåndtering blandt patienter der responderer på avapritinib, også efter ophør af behandling med avapritinib. Dette indebærer en risiko for at omkostningerne ved behandling med avapritinib er underestimerede.
- Der er usikkerhed knyttet til de anvendte nytteværdier. Da studiets HRQoL-data ikke viser signifikante forskelle mellem behandlingsarmene, er der ikke dokumentation for, at behandlingens forskydning af patienter til mildere sygdomsstadier faktisk afspejles i en målbar forbedring i livskvalitet. Det indebærer en risiko for, at QALY-gevinsten overvurderes.
- Udokumenteret antagelse om en *waning effect*, hvilket indebærer en mulighed for, at inkrementelle effekt mellem avapritinib og BSC overestimeres.
- Svagt evidensgrundlag for transitionssandsynlighederne.
- Der er ikke dokumentation for at avapritinib reducerer progressionen fra ISM (mild, moderat og alvorlig) til de mere aggressive og livsforkortende former for systemisk mastocytose (SSM og AdvSM). Dette indebærer en risiko for at den inkrementelle effekt mellem avapritinib og BSC overvurderes.

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger estimerer, at cirka 141 patienter i år 1 - stigende til omkring 165 patienter i år 5 - vil være kandidater til behandling med avapritinib ved en anbefaling. Dette baseres på en anslået prævalens for ISM på ca. 9,4 pr. 100.000 indbyggere (svarende til omtrent 614 patienter i Danmark) samt en årlig incidens på 0,43 pr. 100.000 (ca. 26 nye tilfælde årligt). Ansøger vurderer, at 22 % af den samlede ISM-population vil være kandidater til behandling. Ansøger forventer ikke subgrupper inden for denne målgruppe.

Ansøger forudsætter derudover et gradvist markedsoptag på 10 % årligt, hvilket medfører et forventet markedsoptag på ca. 50 % i år 5.

Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet estimerer, at det kun er de patienter, som har den højeste grad af funktionsnedsættelse som følge af ISM, der vil være kandidater til avapritinib. På denne baggrund estimerer Medicinerådet, at ca. 20-30 patienter som allerede er diagnosticeret med ISM vil blive behandlet med avapritinib indenfor de næste 1–2 år. Herefter forventes fremover 1 patient at være kandidat til behandlingen hvert år.



Tabel 15. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Avapritinib	15	15	1	1	1
BSC	0	0	0	0	0
Anbefales ikke					
Avapritinib	0	0	0	0	0
BSC	15	15	1	1	1

Forkortelser: BSC, bedste understøttende behandling

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af avapritinib i dansk klinisk praksis beregnet med SAIP vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] kr. i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 16.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 41.154.636 DKK i år 5.

Tabel 16. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

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



5. Referencer

1. Ayvakyt; INN-avapritinib [internet]. [citeret 20. november 2025]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ayvakyt-h-c-005208-ii-0023-epar-assessment-report-variation_en.pdf
2. WHO. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th edition. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al., red. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017. 585 sider. (World Health Organization classification of tumours).
3. Metcalfe DD. Mast cells and mastocytosis. *Blood*. 2008;112(4):946–56.
4. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2021 Update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*. 2021;96(4):508–25.
5. Cohen SS, Skovbo S, Vestergaard H, Kristensen T, Møller M, Bindslev-Jensen C, et al. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *Br J Haematol*. 2014;166(4):521–8.
6. Jennings SV, Slee VM, Zack RM, Verstovsek S, George TI, Shi H, et al. Patient Perceptions in Mast Cell Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018;38(3):505–25.
7. Vermeiren MR, Kranenburg LW, Van Daele PLA, Gerth Van Wijk R, Hermans MAW. Psychological functioning and quality of life in patients with mastocytosis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(4):373–378.e2.
8. Szende A, Janssen B, Cabases J, red. Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D [internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2014 [citeret 11. februar 2026]. Tilgængelig fra: <http://link.springer.com/10.1007/978-94-007-7596-1>
9. Triggiani M, Hobart J, Alvarez-Twose I, Livideanu CB, Ruëff F, Barete S, et al. Patient-Reported Outcomes and Provider Perceptions of Systemic Mastocytosis: Results From the PRISM Study. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2025;55(9):784–94.
10. Blueprint Medicines Corporation. PRISM Perceptions, Realities, and Insights on Systemic Mastocytosis from 7 European Countries (ikke publiceret). 2023.
11. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood*. 2017;129(11):1420–7.
12. Valent P. Mastocytosis: a paradigmatic example of a rare disease with complex biology and pathology. *Am J Cancer Res*. 2013;3(2):159–72.
13. Jørgensen MP, Øvlisen AK, Jensen JF, El-Galaly TC, Dalager MG, Vestergaard H, et al. Prevalence and incidence of mastocytosis in adults: a Danish nationwide register study. *Eur J Epidemiol*. 2025;40(1):43–53.
14. European Medicines Agency. Summary of product characteristics - Avapritinib 2024. 2024.



15. AYVAKYT, INN-avapritinib [internet]. [citeret 28. november 2025]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/da/documents/product-information/ayvakyt-epar-product-information_da.pdf
16. Broesby-Olsen S, Kristensen TK, Agertoft L, Møller MB, Hermann AP, Torfing T, et al. [Mastocytosis]. *Ugeskr Laeger*. 2016;178(7):V10150854.
17. Siebenhaar F, Nojarov N, Pyatlova P. Mastocytosis and insect venom allergy: a special relationship. *Allergo J Int*. 2026;35(1):1–7.
18. Monika Klimkowska, Theo Gülen, Mattias Mattsson, Johanne Ungerstedt. Systemisk mastocytos Nationella riktlinjer fastställda av Diagnosgruppen för Systemisk Mastocytos (2022 04 19) [internet]. 2022. Tilgængelig fra: <https://www.sfhem.se/upl/files/201814.pdf>
19. Gotlib J, Castells M, Elberink HO, Siebenhaar F, Hartmann K, Broesby-Olsen S, et al. Avapritinib versus Placebo in Indolent Systemic Mastocytosis. *NEJM Evid*. 2023;2(6):EVIDoa2200339.
20. Shields AL, Taylor F, Lamoureux RE, Padilla B, Severson K, Green T, et al. Psychometric evaluation of the Indolent Systemic Mastocytosis Symptom Assessment Form (ISM-SAF©) and determination of a threshold score for moderate symptoms. *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18:69.
21. Padilla B, Shields AL, Taylor F, Li X, McDonald J, Green T, et al. Psychometric evaluation of the Indolent Systemic Mastocytosis Symptom Assessment Form (ISM-SAF) in a phase 2 clinical study. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16:434.
22. Padilla B, Shields AL, Taylor F, Li X, McDonald J, Green T, et al. Psychometric evaluation of the Indolent Systemic Mastocytosis Symptom Assessment Form (ISM-SAF) in a phase 2 clinical study. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16:434.
23. Trizuljak J, Sperr WR, Nekvindová L, Elberink HO, Gleixner KV, Gorska A, et al. Clinical features and survival of patients with indolent systemic mastocytosis defined by the updated WHO classification. *Allergy*. 2020;75(8):1927–38.
24. Escribano L, Álvarez-Twose I, Sánchez-Muñoz L, García-Montero A, Núñez R, Almeida J, et al. Prognosis in adult indolent systemic mastocytosis: A long-term study of the Spanish Network on Mastocytosis in a series of 145 patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(3):514–21.
25. Matito A, Morgado JM, Álvarez-Twose I, Laura Sánchez-Muñoz, Pedreira CE, Jara-Acevedo M, et al. Serum Tryptase Monitoring in Indolent Systemic Mastocytosis: Association with Disease Features and Patient Outcome. Moura IC, red. *PLoS ONE*. 2013;8(10):e76116.
26. Tefferi A, Shah S, Reichard KK, Hanson CA, Pardnani A. Smoldering mastocytosis: Survival comparisons with indolent and aggressive mastocytosis. *Am J Hematol* [internet]. 2019 [citeret 3. februar 2026];94(1). Tilgængelig fra: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.25302>
27. Tefferi A, Kittur J, Farrukh F, Begna KH, Patnaik MM, Al-Kali A, et al. Cladribine therapy for advanced and indolent systemic mastocytosis: Mayo Clinic experience in 42 consecutive cases. *Br J Haematol*. 2022;196(4):975–83.



28. Hvidberg MF, Petersen KD, Davidsen M, Witt Udsen F, Frølich A, Ehlers L, et al. Catalog of EQ-5D-3L Health-Related Quality-of-Life Scores for 199 Chronic Conditions and Health Risks in Denmark. MDM Policy Pract. 2023;8(1):23814683231159023.
29. Blueprint Medicines Corporation. An Open-label, Single Arm, Phase 2 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Avapritinib (BLU-285), A Selective KIT Mutation-targeted Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients With Advanced Systemic Mastocytosis [internet]. clinicaltrials.gov; 2025 apr [citeret 3. februar 2026]. Rapport nr.: NCT03580655. Tilgængelig fra: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03580655>
30. National Institute for Health and Care Excellence. Overview | Tafasitamab with lenalidomide for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma | Guidance | NICE [internet]. NICE; 2023 [citeret 6. februar 2026]. Tilgængelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta883>



6. Sammensætning af fagudvalg

Forvaltningslovens § 4, stk. 2, har været anvendt i forbindelse med udpegning af medlemmer til dette fagudvalg.

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

Formand	Indstillet af
Næstforpersonen er fungerende forperson	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Hæmatologisk Selskab
Medlemmer	Udpeget af
Rie Bech Overlæge	Region Nordjylland
Morten Saaby Steffensen* Læge	Region Midtjylland
Andreja Dimitrijevic Overlæge	Region Syddanmark
Lene Udby Overlæge	Region Sjælland
Bo Kok Mortensen (næstforperson) Afdelingslæge	Region Hovedstaden
Andreas Brønden Overlæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Gine Stobberup Klinisk farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Hanne Vestergaard Cheflæge	Inviteret af forpersonen
Sigurd Broesby-Olsen Cheflæge	Inviteret af forpersonen
Annette Johansen* Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

* Har ikke deltaget i arbejdet med denne vurdering.



7. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	25. marts 2026	Godkendt af Medicinrådet.

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk