

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan Nämnden för läkemedelsförmåner

Piqray (alpelisib)

Utvärderad indikation

För behandling, i kombination med fulvestrant, av postmenopausala kvinnor, och män, med hormonreceptorpositiv (HR-positiv), human epidermal tillväxtfaktorreceptor (HER) 2-negativ lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer med fosfatidylinositol-3-kinas (PIK3CA) mutation vid sjukdomsprogress efter endokrin behandling i monoterapi.

Förslag till beslut

Bifall

Översikt

Produkten	
Varumärke	Piqray
Aktiv substans	Alpelisib
ATC-kod	Lo1XX65
Beredningsform	Filmdragerad tablett
Företag	Novartis Sverige AB
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	2021-05-28
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer
Sjukdomens svårighetsgrad	Mycket hög
Relevant jämförelsealternativ	Fulvestrant i kombination med cyklinberoende kinas (CDK) 4 och 6 hämmare
Antal patienter i Sverige	[-----]
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[----- -----]
Terapiområdets omsättning per år	4,2 Mdr SEK (AIP, 2020) för nya cancerläkemedel i Sverige, Lo1X (källa: Lif)

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Piqray	150 mg	4 x 7 (28 st)	9111,52	9340
Piqray	150 mg	8 x 7 (56 st)	18 268,38	18 680
Piqray	200 mg	4 x 7 (28 st)	18 268,38	18 680
Piqray	200 mg + 50 mg	4 x 7 + 4 x 7 (56 st)	18 268,38	18 680

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Sofi Eriksson (medicinsk utredare), Isak Nilsson (hälsoekonom), Minna Klintz Syrén (jurist) och Elin Borg (senior jurist).

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Kliniska experter: Zakaria Einbeigi, Med Dr., överläkare vid Södra Älvsborgs sjukhus (SÄS). Han har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 2682/2020

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP eller AUP 1	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte.
Kostnaden för läkemedlet efter återbäring	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet. Begreppen nettokostnad, behandlingkostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
Behandlingskostnad	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

Apotekens försäljningspris	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris. Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	--

Klinikläkemedel och medicinteknik

Avtalat pris	Begreppet används när landstingen har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt). Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
Företagets pris	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt. Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag till beslut: **Bifall**

- Piqray är, i kombination med fulvestrant, indicerat för behandling av postmenopausala kvinnor, och män, med HR-positiv, och HER2-negativ avancerad (lokalt eller metastaserande) bröstcancer med fosfatidylinositol-3-kinas (*PIK3CA*) mutation vid sjukdomsprogress efter endokrin behandling i monoterapi.
- TLV bedömer tillståndets svårighetsgrad som mycket hög. Återfall i bröstcancer är en mycket allvarlig sjukdom som i de flesta fall anses vara obotlig och leder till förtida död. Observerad 5-årsöverlevnaden vid avancerade bröstcancer är runt 25 procent.
- Företaget ansöker om subvention för hela den godkända indikationen. Subventionsansökan gäller filmdragerade tabletter i tre styrkor (50, 150, och 200 mg) och fyra förpackningar.
- Aktiv substans i Piqray är alpelisib, en hämmare av fosfatidylinositol-3-kinas (PI3K) α -subenhet och dess muterade former, vilket representerar en ny farmakologisk mekanism inom bröstcancerbehandling. PI3K α -subenhet kodas av genen *PIK3CA*. Mutationer i genen för *PIK3CA* kan bidra till uppkomst och tillväxt av tumörer och förekommer i ungefär 40 procent av bröstcancer som är HR-positiv och human epidermal tillväxtfaktorreceptor2 (HER2)-negativ.
- TLV bedömer att det mest relevanta jämförelsealternativet till Piqray i kombination med fulvestrant är CDK4/6-hämmare i kombination med fulvestrant. Av CDK4/6-hämmarna utgör ribociklib (Kisqali) relevant jämförelsealternativ.
- Säkerhet och effekt av alpelisib, i kombination med fulvestrant, har undersökts i en randomiserad placebokontrollerad fas III-studie. Patienter med HR-positiv och HER2-negativ avancerad bröstcancer, med eller utan *PIK3CA*-mutation, vars sjukdom återkommit eller fortskridit under eller efter endokrin behandling, inkluderades i studien. Primärt effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS) för patienter med *PIK3CA*-mutation. Median PFS för patientgrupp med *PIK3CA*-mutation som behandlats med alpelisib i kombination med fulvestrant var 11 månader jämfört med 5,7 månader för de som behandlats med fulvestrant och placebo. Hasardkvot för PFS var 0,65 (95%KI: 0,5–0,85) och visade statistisk signifikans. Total överlevnad visar en numerisk förbättring på 7,9 månader hos patientgrupp med *PIK3CA*-mutation, men resultaten uppnådde inte statistisk signifikans. Behandling med alpelisib-kombination hos patienter utan en *PIK3CA*-mutation visade ingen effektfördel jämfört mot fulvestrant.
- Det saknas direkta jämförelsestudier av Piqray och CDK4/6-hämmare. Företaget har därför gjort indirekt jämförelse av effekt enligt Buchers metod. Baserat på företagets indirekta jämförelser bedömer TLV att effekten av alpelisib i kombination med fulvestrant kan anses vara jämförbar med effekten av CDK4/6-hämmare i kombination med fulvestrant för patienter med uppvisad endokrin resistens och med *PIK3CA*-mutation.
- Läkemedelskostnad för Piqray uppskattas till cirka 18 680 kronor (AUP) per månad (fyra veckor), enligt rekommenderad dos.
- TLV:s hälsoekonomiska analys består av en kostnadsminimeringsanalys mellan Piqray och Kisqali. Resultatet från TLV:s grundscenariot visar att kostnaden för behandling med Piqray är i nivå med kostnaden för behandling med Kisqali.
- I TLV:s grundscenariot uppbär patienter i Piqray-armen kostnader för testning av huruvida patienterna har *PIK3CA*-mutationer.
- Företaget har ställt frågan om trepartsöverläggning men regionerna har tackat nej.

- Osäkerheten kring detta resultat bedöms vara hög, vilket främst beror på att relativ effekt baseras på indirekta jämförelser samt att storleken på testkostnaden varierar utifrån vilken metod som används för att testa huruvida patienter har *PIK3CA*-mutationer.
- Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Piqray ska ingå i läkemedelsförmånerna.

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag	1
1.1	Bröstcancer.....	1
1.2	Läkemedlet.....	2
1.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	5
2	Hälsoekonomi	16
2.1	Kostnadsminimeringsanalys	17
3	Resultat	22
3.2	Samlad bedömning av resultatet	23
4	Subvention och prisnivåer i andra länder	23
4.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	23
4.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	23
5	Regler och praxis	26
5.1	Den etiska plattformen	26
5.2	Författningstext m.m.	26
6	Synpunkter från externa parter	26
6.1	Synpunkter från landstingen.....	26
7	Sammanvägning	27
8	Referenser	29
	Bilagor	32
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	32

1 Medicinskt underlag

1.1 Bröstcancer

Delar av nedanstående sammanfattning är hämtade från det nationella vårdprogrammet för bröstcancer (2020-10-22 version 3.4)[1], kvalitetsregistret för bröstcancer (NKBC) interaktiva årsrapport för 2019 [2].

Bröstcancer är den vanligaste cancersjukdomen bland kvinnor och motsvarar ungefär 30 procent av samtliga cancerfall hos kvinnor [3]. Sjukdomen är relativt ovanlig hos män med cirka 30–40 bröstcancerfall per år. Antalet nydiagnostiserade bröstcancerfall i NKBC år 2019 uppgick till 9 225, varav 8 082 av typen invasiv bröstcancer där cancerceller vuxit in i närliggande vävnader. Den observerade 5-årsöverlevnad vid invasiv bröstcancer, för diagnos år 2014, var i riket 83 procent. Andelen fall med fjärrmetastaser i exempelvis skelett, lungor eller lever var vid diagnostillfället runt 2,5 procent.

Återfall i bröstcancer är en allvarlig sjukdom som för de flesta är en obotlig sjukdom. Hos några återkommer cancer i det tidigare operationsområdet men vanligtvis sker återfall i form av fjärrmetastaser. Behandling av återfall i bröstcancer resulterar främst i en förbättring av den progressionsfria överlevnaden (PFS), det vill säga den tid patienten lever utan att sjukdomen förvärras. I vissa fall sker också en förbättring av den totala överlevnaden. De senaste åren har antalet avlidna med bröstcancer som underliggande dödsorsak varit 1400–1500 individer per år, och av dem har nästa alla haft en metastaserande sjukdom. Observerad 5-årsöverlevnaden vid avancerade bröstcancer är runt 25 procent [4].

Inför val av läkemedelsbehandling är det viktigt att tumörens uttryck av behandlingsprediktiva och prognostiska biomarkörer fastställs [1, 4, 5]. Bland annat undersöks tumörens uttryck av östrogenreceptor (ER), progesteronreceptor (PgR) och human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2 (HER2). Målet med ER- och HER2-bestämning är att förutsäga kliniskt svar vid hormonell (endokrin) behandling respektive HER2-riktad terapi, medan målet med PgR-bestämning är prognostiskt.

Kvinnliga könshormonet östrogen binder till ER på tumörcellernas cellkärnor och stimulerar till celledning och tumörtillväxt. En endokrin behandlingen syftar därför till att minska nivåerna av östrogen eller hämma ER-signaler. En majoritet av bröstcancer har ER och/eller PgR och anses vara hormonreceptor (HR)-positiva [6]. I NKBC rapporten från 2019 var 75 procent av nydiagnostiserade bröstcancerfall HR-positiv. HER2-positiva tumörer utgjorde endast 13 procent av de nyupptäckta fallen. 60–70 procent av de HR-positiva tumörerna är positiva för ER (ER-positiv) och saknar HER2 uttryck (HER2-negativ)[1, 7].

Av de som behandlats för ER-positiv bröstcancer är återfallsrisken beroende av sjukdomsstadium vid diagnos av primärtumör [1, 8]. För cancer som upptäckts vid tidigt stadium och utan lymfkörtelmetastaser är det en 10 procentig risk för återfall. För större cancer med flera lymfkörtelmetastaser är risken för återfall med fjärrmetastaser ungefär 50 procent. Vid ER-positiv bröstcancer behöver risken för återfall beaktas på lång sikt (10–20 år) [1].

Europeiska sällskapet för medicinsk Onkologi (The European Society for Medical Oncology, ESMO) lyfter i sina riktlinjer flera potentiella behandlingsgrundande biomarkörer. Vid HR-positiv bröstcancer rekommenderas analys av genen *PIK3CA* [4]. Mutation i *PIK3CA* har associerats med kortare PFS och förvärvad resistans vid främst endokrin behandling, men även med HER2-riktad terapi och cytostatika [9-15]. *PIK3CA*-mutation förekommer i ungefär 40 procent av bröstcancer med HR-positiv och HER2-negativ status [11, 16].

PIK3CA genen kodar för den katalytiska α -subenhet (p110 α) av enzymet fosfatidylinositol-3-kinas (PI3K), vars funktion är att omvandla fosfatidylinositol-4,5-bisfosfat (PIP2) till fosfatidylinositol-3,4,5-trifosfat (PIP3)[17]. Mutationer i *PIK3CA* genen kan resultera i att enzymer får en så kallade "gain-of-function", vilket ökar enzymaktiviteten och stimulerar de signalvägar som reglerar metabolism, celledelning och cellöverlevnad. PI3K reglerar signalering via proteiner AKT (proteinkinase B) och mTOR (mamalt mål för rapamycin). Cellsignalering via PI3K/AKT/mTOR är uppreglerad i flera cancerformer och kan driva cellulär transformation och tumöruppkomst, samt tillväxten av tumören [12, 16-20]. Det prognostiska värdet av *PIK3CA*-mutation i bröstcancer är dock inte entydigt utan beroende av typen av genmutation som uppstår samt vid vilket sjukdomsstadium mutationen uppstått [15, 21].

1.2 Läkemedlet

Piqray innehåller den aktiva substansen alpelisib (BYL719) utvecklad av Novartis. Baserat på den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) nytta/riskbedömning av Piqray utfärdades ett marknadsgodkännande i hela EU den 27 juli 2020.

1.2.1 Indikation

Piqray är, i kombination med fulvestrant, indicerat för behandling av postmenopausala kvinnor, och män, med HR-positiv, HER2-negativ, lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer som uttrycker *PIK3CA*-mutation efter sjukdomsprogress under eller efter endokrin behandling i monoterapi.

1.2.2 Verkningsmekanism

Piqray (alpelisib) är en selektiv hämmare av α -specifik isoform av fosfatidylinositol-3-kinas (PI3K- α) och dess muterade former. Till en mindre grad sker även hämning av andra PI3K isoformer. Målinriktad hämning av PI3K- α med alpelisib bidrar med en ny farmakologisk mekanism till nuvarande behandlingsarsenalen inom bröstcancer.

1.2.3 Dosering/administrering

Behandling med Piqray ska initieras av läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel. Rekommenderad dos av Piqray är 300 mg (2 x 150 mg filmdragerade tabletter, som intas oralt), och tas kontinuerligt en gång dagligen. Behandlingen med Piqray kombineras med fulvestrant. Fulvestrant är en kompetitiv östrogenreceptorantagonist som också nedreglerar tumörcellers ER-nivåer. Rekommenderade dosen av fulvestrant är 500 mg en gång per månad (28-dagars cykel) via intramuskulär injektion. En extra dos av fulvestrant ges 15 dagar efter första behandlingstillfälle.

1.3 Behandling och svårighetsgrad

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer vid metastaserad sjukdom

Delar av nedanstående information är hämtade från det nationella vårdprogrammet för bröstcancer [1].

Enligt nationellt vårdprogram för bröstcancer ska behandling ges med bästa möjliga palliativa vård som målsättning, det vill säga med syfte att förlänga överlevnaden och samtidigt ge en god livskvalitet. Valet av behandling bestäms bland annat utifrån aggressiviteten i återfallet, graden av tumörrelaterat symptom, menopausalt status, tidigare behandlingar, ålder, samsjuklighet och olika läkemedels biverkansprofil. Vid ett återfall av en ER-positiv bröstcancer är endokrin behandling förstahandsval. Undantaget är patienter med ett aggressivt sjukdomsförlopp där rekommendationen i stället är cytostatikabehandling.

Endokrin behandling rekommenderad i förstalinjebehandling för kvinnor efter klimakterium (postmenopausalt) är i allmänhet icke-steroidal aromatashämmare (anastrozol eller letrozol). Den hormonella effekten hos aromatashämmare kommer av att reaktionen som omvandlar androgener (testosteron) till östrogen hämmas. Behandling med fulvestrant kan i vissa avseenden vara aktuellt i förstalinjebehandling. För patienter som har nytta av endokrin behandling kan också flera linjers behandling prövas: aromatashämmare, fulvestrant, tamoxifen, och Megestrolacetat. Cyklinberoende kinas (CDK) 4 och 6 som kontrollerar cellcykeln är ofta överaktiva vid avancerad bröstcancer [22]. Kombinationen icke-steroidal aromatashämmare, respektive fulvestrant, och CDK4/6-hämmare har visat sig ge en längre progressionsfri överlevnad jämfört med endokrin behandling i monoterapi [23]. CDK 4/6 (abemaciclib, palbociclib, ribociclib) ska därför övervägas som tilläggsbehandling till aromatashämmare (anastrozol eller letrozol) i förstalinjebehandling.

Patienter vars sjukdom fortskrider under eller efter behandling med en icke-steroidal aromatashämmare rekommenderas i andra behandlingslinje fulvestrant i kombination med en CDK4/6 hämmare. Fulvestrant eller tamoxifen i monoterapi är alternativ i de fall behandling med CDK4/6 hämmare inte anses lämpligt. Fulvestrant är avsett för behandling av ER-positiv, lokalt avancerad eller metastatisk bröstcancer hos postmenopausala kvinnor som inte tidigare fått endokrin behandling eller som fått återfall under eller efter adjuvant antiöstrogenbehandling eller sjukdomsprogress vid antiöstrogenbehandling [24].

Patienter som i stället fått tamoxifen (en selektiv ER modulerare, SERM) i första behandlingslinjen rekommenderas anastrozol eller letrozol i andra linje. Patienter som tidigare behandlats med tamoxifen och aromatashämmare rekommenderas i tredje behandlingslinje fulvestrant. Om första eller andra behandlingslinje innehållit en icke-steroidal aromatashämmare kan exempelvis, en irreversibel steroid aromatashämmare, i kombination med mTOR hämmare everolimus, också vara ett alternativ. Visst vetenskapligt stöd finns även för att kombinera everolimus med tamoxifen eller fulvestrant. I senare behandlingslinjer kan progestagen i form av Megestrolacetat också vara ett behandlingsalternativ.

1.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget uppger fulvestrant i monoterapi som det mest relevanta jämförelsealternativet till behandling med Piqray i kombination med fulvestrant. Företaget framhåller att de behandlingsalternativ som i nuläget är tillgängliga inte på ett adekvat sätt möter det behov som finns vid behandling av en avancerad *PIK3CA* muterad bröstcancer och motiverar valet av jämförelsealternativ utifrån rådande behandlingsriktlinjer.

På TLV:s begäran har företaget även inkommit med jämförelser mot CDK4/6-hämmare.

TLV:s diskussion

TLV anser att för den ansökta patientpopulationen bör relevant jämförelsealternativ vara behandling med CDK4/6-hämmare i kombination med fulvestrant. TLV baserar sin bedömning vad gäller jämförelsealternativ på rådande behandlingsrekommendationer i nationellt vårdprogram för bröstcancer samt den kommunikation som förts med TLV:s kliniska expert i ärendet.

TLV:s bedömning bygger på följande resonemang

- Majoriteten av patienter med HR-positiv, HER2-negativ avancerad bröstcancer rekommenderas idag endokrin behandling, främst aromatashämmare, i kombination med CDK4/6-hämmare som första linjens behandling. Vid sjukdomsprogression omfattar indikationen för Piqray endast de patienter som fått endokrin

behandling i monoterapi. Patienter som i tidigare behandlingslinje fått CDK4/6-hämmare omfattas således inte av indikationer för Piqray.

- En mindre andel patienter får endast endokrin behandling som första linjens behandling. Aromatashämmare är då förstahandsval enligt vårdprogrammet. Vid sjukdomsprogress omfattas de av Piqrays indikation.
- Huvudsakliga skäl till att en patient inte får behandling med CDK4/6-hämmare i första linjen kan vara att en patient inte bedöms tåla förväntad läkemedelsinducerad toxicitet. För den patientgruppen som inte bedöms tåla toxicitet relaterade till behandling med CDK4/6-hämmare torde inte heller Piqray vara ett alternativ då toxiciteten är på minst likartad nivå. För en mindre andel patienter kan också bröstcancersjukdomen te sig långsamväxande, varvid endokrin behandling i monoterapi bedöms som tillräckligt, inte för att patienten inte skulle tåla CDK4/6-hämmare om det behövdes, utan för att man anser att den förväntade nyttan på individnivå inte uppväger läkemedlets förväntade biverkningar. För dessa patienter kommer inte heller Piqray vara ett relevant behandlingsalternativ av samma anledning som CDK4/6-hämmare inte är det.

Således är det patientgruppen med avancerad bröstcancer (HR-positiv, HER2-negativ) som tidigare behandlats med endokrin behandling i monoterapi, främst aromatashämmare, i första linjen som kan komma att bli aktuella för behandling med Piqray. Enligt vårdprogrammet är det relevanta jämförelsealternativet för dessa patienter CDK4/6-hämmare i kombination med fulvestrant. En mindre andel patienter kan ha erhållit behandling med fulvestrant som monoterapi i första linjen, men eftersom vårdprogrammet anger aromatashämmare som förstahandsalternativ när enbart endokrin terapi är aktuell, framstår fulvestrant + CDK4/6-hämmare som det primära alternativet i andra linjen för den aktuella patientpopulationen.

Effekt av CDK4/6-hämmare i relation till *PIK3CA*-mutationstatus har studerats vid första- och andra linje behandling av avancerad bröstcancer. CDK4/6-hämmare har givits i kombination med fulvestrant eller letrozole. Effekten av CDK4/6-hämmare tycks inte påverkas av tumörens *PIK3CA*-mutationstatus [13, 25-28].

Inom förmånen finns tre CDK4/6-hämmare: palbociklib (Ibrance), ribociklib (Kisqali) och abemaciklib (Verzenio). Ingen preferens uttrycks i aktuellt vårdprogram för användning av någon specifik CDK4/6-hämmare. Av CDK4/6-hämmarna utgör ribociklib (Kisqali) relevant jämförelsealternativ, se avsnitt 2 för motivering gällande relevant jämförelsealternativ.

TLV:s bedömning:

TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Piqray i kombination med fulvestrant är CDK4/6-hämmare i kombination med fulvestrant. CDK4/6-hämmaren ribociklib (Kisqali) bedöms som relevant jämförelsealternativ, för motivering se avsnitt 2.

1.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

Piqray är indicerat för avancerad (lokalt eller metastaserande) bröstcancer efter sjukdomsprogress på tidigare endokrin behandling. Återfall i bröstcancer är en allvarlig sjukdom där systemiska återfall med fjärrmetastaser är ett tillstånd som i allmänhet saknar bot. Observerad 5-årsöverlevnaden vid avancerade bröstcancer är runt 25 procent. Patientgrupp med ER-positiv metastaserad bröstcancer tycks generellt ha en något bättre prognos jämfört med de med ER-negativ tumörsjukdom. Medianöverlevnad är runt 45 månader vid ER-positiv sjukdom [1]. Tillståndet kan resultera i kraftigt försämrade livskvalitet för patienten då sjukdomen bland annat medför oro för det livshotande tillståndet, smärta och obehag, samt biverkningar i samband med behandling.

TLV:s bedömning: Svårighetsgraden bedöms som mycket hög¹ då tillståndet i de flesta fall saknar bot, kraftigt försämrar livskvalitet och leder till en förtida död.

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

Det kliniska underlaget består av en fas III-studie (SOLAR-1, NCT02437318) och en öppen fas-II studie (BYLieve, NCT03056755).

1.4.1 Kliniska studier

Marknadsgodkännande för Piqray bygger i huvudsak på fas III-studien summerad i Tabell 1. Vid EMA:s sammanvägda bedömning har till viss del även studieresultat från fas Ib studien X2101 och fas II-studien BYLieve vägts in.

Tabell 1. Sammanfattning över aktuell studie

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
SOLAR-1 André F. <i>et al</i> 2019 [29, 30]	Randomiserad dubbelblind fas III-studie	Alpelisib – Fulvestrant (n=169/115) Patienter med <i>PIK3CA</i> -mutation vs. vildtyp Placebo – Fulvestrant (n= 172/116) Patienter med <i>PIK3CA</i> -mutation vs. vildtyp	Patienter med <i>PIK3CA</i> -muterad cancer (n= 341) Patienter med <i>PIK3CA</i> -vildtyp cancer (n= 231)	Progressionsfri överlevnad (PFS) hos Alpelisib + Fulvestrant behandlade patienter med <i>PIK3CA</i> mu- tation: 11 mån <i>PIK3CA</i> -vildtyp: 7.4 mån PFS Placebo + Fulvestrant behandlade patienter med <i>PIK3CA</i> mu- tation: 5.7 mån <i>PIK3CA</i> -vildtyp: 5.6 mån Median OS förbättring för patienter behandlade med Alpelisib + Fulvestrant var 7,9 mån. Hasardkvot be- räknades till 0,86 (95 pro- cent KI: 0,64–1,15) och uppvisade inte signifikans (p= 0.15)

Metod

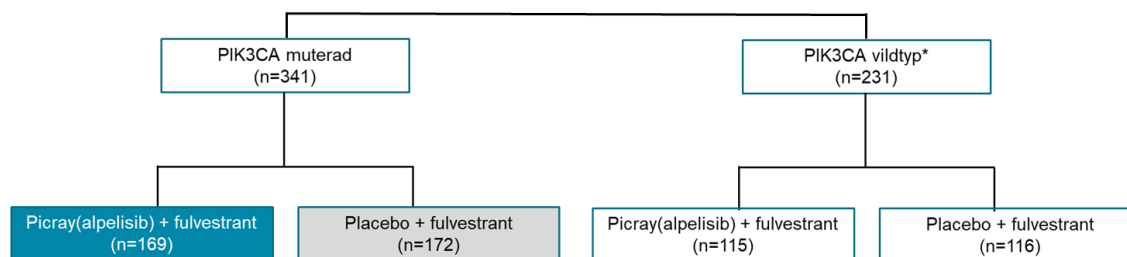
SOLAR-1 (NCT02437318), en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas III-studie, har utvärderat effekt och säkerhet av Piqray (alpelisib) i kombination med fulvestrant hos patienter med HR-positiv och HER2-negativ avancerad (lokoregionalt eller metastaserande) bröstcancer vars sjukdom återkommit eller progredierat under eller efter endokrin behandling [29].

Studien inkluderade 572 patienter från 198 kliniker i 34 länder indelade i två studiepopulationer utifrån tumörens *PIK3CA*-mutationsstatus (figur 1). Inom respektive patientpopulation skedde randomisering (i förhållande 1:1) till behandlingsgrupper och stratifiering baserat på närvaro av metastaser i lunga och/eller lever, samt eventuell tidigare behandling med CDK4/6-hämmare. Behandlingsgrupperna var alpelisib (300 mg/dygn) i kombination med fulvestrant respektive placebo i kombination fulvestrant. Alla patienter erhöll fulvestrant en gång per månaden (500 mg, 28-dagars behandlingscykel), med en extra dos två veckor efter första behandlingstillfälle. Primärt utfallsmått var progressionsfri överlevnad (PFS) i patientpopulation med

¹ Vid bedömning av svårighetsgrad använder TLV en fyrgradig skala; låg, medelhög, hög och mycket hög. TLV använde tidigare en tregradig skala vid bedömning av svårighetsgrad.

PIK3CA-mutation. Total överlevnad (OS) i patientpopulationen med *PIK3CA*-mutation var sekundärt utfallsmått. Ytterligare sekundära utfallsmått var PFS och OS i patientpopulation utan *PIK3CA*-mutation.

SOLAR-1



Total n=572

* För elva olika mutationer (C420, E542, E545, Q546, H1047) som kan påverka enzymets aktivitet.

Figur 1. Studieöversikt av patientgrupper i SOLAR-1 studien. Det total antal (n) patienter per behandlingsgrupp indikeras i parentes. *Anger de *PIK3CA*-mutationer som man i studien screenat för. Patienter som är negativa för screenade mutationer anses vara *PIK3CA* vildtyp.

Postmenopausala kvinnor, och män (n=1), inkluderade i studien var diagnostiserade med HR-positiv och HER2-negativ avancerad bröstcancer. Tillgänglig genetisk information om mutationsstatus för *PIK3CA* var ett krav för att ingå i studien. Mutationsanalys av blodprov (cirkulerande tumör DNA) eller vävnad från primärtumör (76,2 procent) eller metastas (21,9 procent) utfördes med en PCR (polymeraskedjereaktion)-baserad metod (Therascreen®) som detekterar elva olika "gain-of-function" mutationer². Alla patienter hade tidigare behandlats alternativt, hade en pågående behandling med aromatashämmare. Patienter har inte tidigare erhållit någon behandling för metastaserat stadium av sjukdom alternativt erhållit 1:a linje behandling vid metastaserat stadium. Ytterligare tillämpade inklusionskriterier var adekvat lever- och benmärgsfunktion, prestationsförmåga och funktionsstatus 0–1 enligt ECOG³, en mätbar sjukdom enligt gängse kriterier (definierade enligt [RECIST], version 1.1) eller en eller flera bennedbrytande (lytiska) skelettmetastaser [31].

Exkluderade från att ingå i studien var patienter som vid en avancerad sjukdom behandlats med kemoterapi, och de som någon gång behandlats med fulvestrant eller någon hämmare av PI3K/AKT/mTOR signalering. Patienter med inflammatorisk bröstcancer, okontrollerade CNS-metastaser, annan cancersjukdom inom 3 år från randomisering, nyligen diagnostiserad lunginflammation eller pankreatit exkluderades också från studien. Vidare inkluderades inte kvinnor som tidigare erhållit strålbehandling av äggstockar eller behandlats med gonadotropinfrisättande hormon. Patienter med typ-1 diabetes mellitus (T1DM), okontrollerad typ-2 diabetes mellitus (T2DM) inkluderas inte heller i studien. Patienter med en välkontrollerad T2DM (fastglukos $\leq 7,7$ mmol/L och långtidssocker/HbA1c $\leq 6,4$ procent) fick dock delta i studien.

En ändring av studieprotokollet infördes ungefär ett år efter studien startat i syfte att fokusera studien kring behandling av endokrinresistent tumorsjukdom. Endast patienter med primär⁴

²Screening för olika *PIK3CA* punktmutation som innebär att en nukleotid i DNA byts ut, vilket resulterar i kodning för en annan aminosyra. Screenade mutationer (Exon 7: C420R; Exon 9: E542K, E545A, E545D, E545G, E545K, Q546E, Q546R; Exon 20: H1047L, H1047R, H1047Y) i *PIK3CA* genen resulterar i en gain-of-function/ enzymet blir mer aktivt.

³ ECOG performance score är en bedömning av patientens allmäntillstånd på en skala 0–5. ECOG score 0 innebär att patienten klarar normal aktivitet utan restriktioner. ECOG score 1 betyder att patienten inte klarar fysiskt ansträngande arbete men är helt uppgående.

⁴ Primär endokrinresistens, definierat enligt kriterier från ESMO (3), omfattar återfall inom 24 månader under pågående adjuvant endokrin behandling eller progression inom 6 månader under pågående endokrin behandling för metastaserad sjukdom.

eller sekundär⁵ endokrinresistens skulle hädanefter rekryteras till studien [4]. En patient definierades som känsliga för endokrin behandling om hen inte fått behandling för en avancerad sjukdom eller om återfall i sjukdom skedde ≥ 12 månader efter avslutad adjuvant endokrin behandling. Vid införandet av protokolländring hade 317 patienter rekryterats till studien. Enrollerade patienter som ansågs vara känsliga för endokrin behandling var fördelade jämnt mellan behandlingsgrupperna (16–20 patienter per grupp).

Studiegrupper inkluderade främst patienter definierade som endokrinresistent enligt:

- Återfall med dokumenterad sjukdomsprogress under pågående (neo)adjuvant endokrin behandling. Med ingen behandling av metastaserande sjukdom.
- Återfall med dokumenterad sjukdomsprogress 12 månader eller längre efter avslutad (neo)adjuvant endokrin behandling som sedan dokumenterats fortskrida under eller efter 1: a linjens endokrinbehandling vid metastaserande sjukdom.
- Nyligen diagnostiserad bröstcancer, avancerat stadium, med återfall och dokumenterad sjukdomsprogress under eller efter första endokrina behandling

Resultat

Baslinjekarakteristika

Studien inkluderade 341 bröstcancerpatienter med en eller flera mutationer i gene för *PIK3CA*, samt 231 patienter utan någon detekterad mutation (vildtyp). I population som bekräftas ha en tumör med *PIK3CA*-mutation behandlades 169 patienter med alpelisib-kombination och 172 patienter med placebokombination (figur 1). Medianålder för patienter vid studiens start var 62–64 år (figur 2). 44,9 procent av patienterna var i åldersintervallet 65–85 år. 66 respektive 33 procent av patienterna hade en ECOG-funktionsstatus på 0 respektive 1 vid studiens start. Hälften av patienterna i studien var diagnostiserade med en metastaserande sjukdom. Senaste endokrina behandling var adjuvant i 52 procent av patienterna. Bröstcancer ansågs var resistent mot endokrin behandling i 86 procent av patienterna. Behandlingsgrupperna var i regel väl matchade med avseende på demografi, behandlingslinje och andra prognostiska faktorer. Median uppföljningstid för patienter med *PIK3CA* mutation var 42,4 månader (33,1–55,7 månader) vid brytpunkt för datainsamling (23 april 2020). En mindre andel (5,9 %, n=20) patienter i studien hade tidigare erhållit behandling som inkluderat CDK4/6 hämmare.

⁵ Sekundär endokrinresistens omfattar återfall efter minst 24 månader under pågående adjuvant endokrin behandling, sjukdomsåterfall inom 12 månader efter avslutad (neo)adjuvant endokrin behandling eller progression efter minst 6 månader under pågående endokrin behandling för metastaserad sjukdom.

Characteristic	Cohort with <i>PIK3CA</i> -Mutated Cancer		Cohort without <i>PIK3CA</i> -Mutated Cancer	
	Alpelisib– Fulvestrant Group (N=169)	Placebo– Fulvestrant Group (N=172)	Alpelisib– Fulvestrant Group (N=115)	Placebo– Fulvestrant Group (N=116)
Age — yr				
Median	63	64	62	63
Range	25–87	38–92	39–82	32–88
Female sex — no. (%)	168 (99.4)	172 (100)	115 (100)	116 (100)
ECOG performance-status score — no. (%)†				
0	112 (66.3)	113 (65.7)	84 (73.0)	79 (68.1)
1	56 (33.1)	58 (33.7)	30 (26.1)	37 (31.9)
Missing data	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.9)	0
Sites of metastases — no. (%)‡				
Breast	1 (0.6)	3 (1.7)	5 (4.3)	4 (3.4)
Bone only	42 (24.9)	35 (20.3)	26 (22.6)	23 (19.8)
Visceral site				
Any	93 (55.0)	100 (58.1)	66 (57.4)	74 (63.8)
Liver	49 (29.0)	54 (31.4)	41 (35.7)	36 (31.0)
Lung	57 (33.7)	68 (39.5)	37 (32.2)	55 (47.4)
Lung or liver	84 (49.7)	86 (50.0)	56 (48.7)	56 (48.3)
No. of metastatic sites — no. (%)				
0	0	1 (0.6)	0	0
1	63 (37.3)	52 (30.2)	44 (38.3)	33 (28.4)
2	58 (34.3)	60 (34.9)	35 (30.4)	38 (32.8)
≥3	48 (28.4)	59 (34.3)	36 (31.3)	45 (38.8)
Previous treatment — no. (%)§				
Any CDK4/6 inhibitor	9 (5.3)	11 (6.4)	7 (6.1)	8 (6.9)
Chemotherapy¶	101 (59.8)	107 (62.2)	78 (67.8)	72 (62.1)
Line of treatment in advanced disease — no. (%)				
First line	88 (52.1)	89 (51.7)	71 (61.7)	62 (53.4)
Second line	79 (46.7)	82 (47.7)	42 (36.5)	53 (45.7)
Endocrine status — no. (%)**				
Primary resistance	23 (13.6)	22 (12.8)	31 (27.0)	26 (22.4)
Secondary resistance	120 (71.0)	127 (73.8)	66 (57.4)	65 (56.0)
Sensitivity	20 (11.8)	19 (11.0)	16 (13.9)	20 (17.2)

Figur 2. Baslinjekarakteristika för SOLAR-1 studiepopulation.

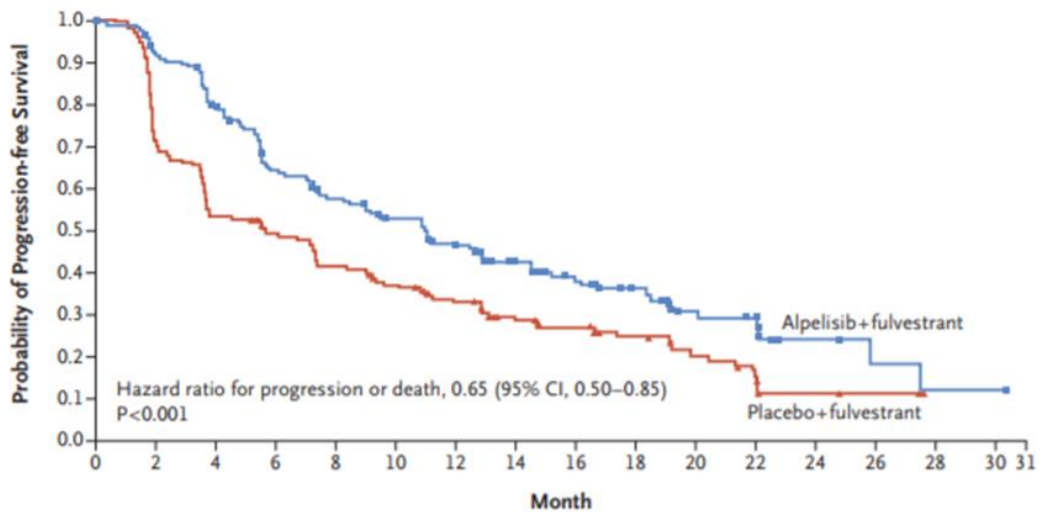
Progressionsfri överlevnad (PFS)

PFS definierades som tid från randomisering till tid för första dokumenterade sjukdomshändelse, progression eller död, oavsett orsak.

I studiepopulation med bekräftad *PIK3CA*-mutation var median PFS 11 månader (95% KI: 7,5–14,5) för de som behandlats med alpelisib-kombination. Median PFS för grupp med *PIK3CA*-mutation som i stället fått placebokombination var 5,7 månader (95% KI: 3,7–7,4). Hasarkvot (HR), sannolikheten för att en viss händelse skall inträffa vid en viss tidpunkt, var 0,65 (95% KI: 0,50–0,85) och visade signifikans ($p < 0,00065$) (Figur 3A). I studiepopulationen utan *PIK3CA*-mutation var median PFS 7,4 månader⁶ (95% KI: 5,4–9,3) för de som behandlats med alpelisib-kombination och 5,6 månader för placebokombination (95% KI: 3,9–9,1) (Figur 2B). Således hade alpelisib-kombination ingen signifikant bättre effekt i jämförelse med fulvestrant i patientpopulation utan *PIK3CA*-mutation (Figur 3B). Medianuppföljningstid för patientgrupp utan mutation var 7,4 månader.

⁶ Patienter utan bekräftad *PIK3CA*-mutation omfattas inte av indikationen för Piqray.

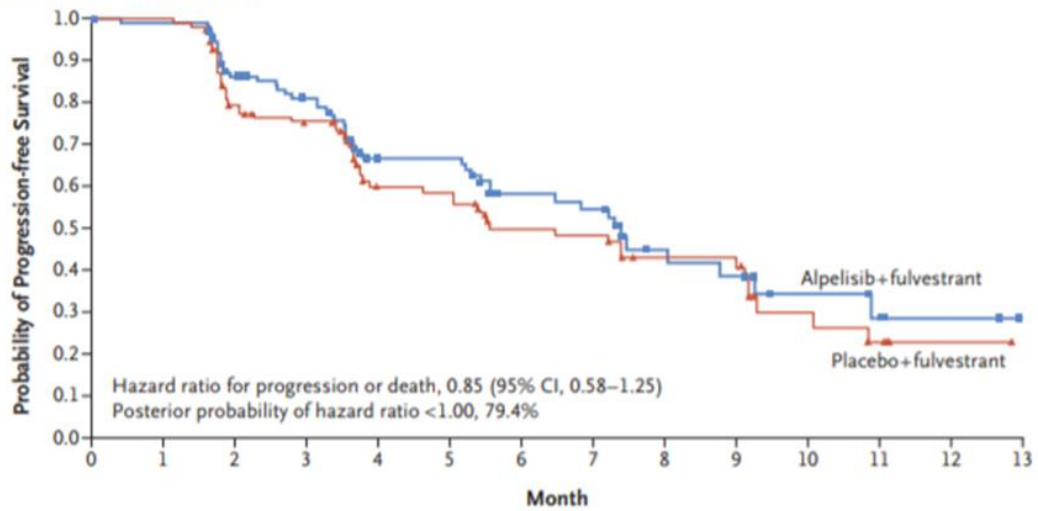
A Cohort with *PIK3CA*-Mutated Cancer



No. at Risk

Alpelisib+fulvestrant	169	145	123	97	85	75	62	50	39	30	17	14	5	3	1	1	0
Placebo+fulvestrant	172	120	89	80	67	58	48	37	29	20	14	9	3	2	0	0	0

B Cohort without *PIK3CA*-Mutated Cancer

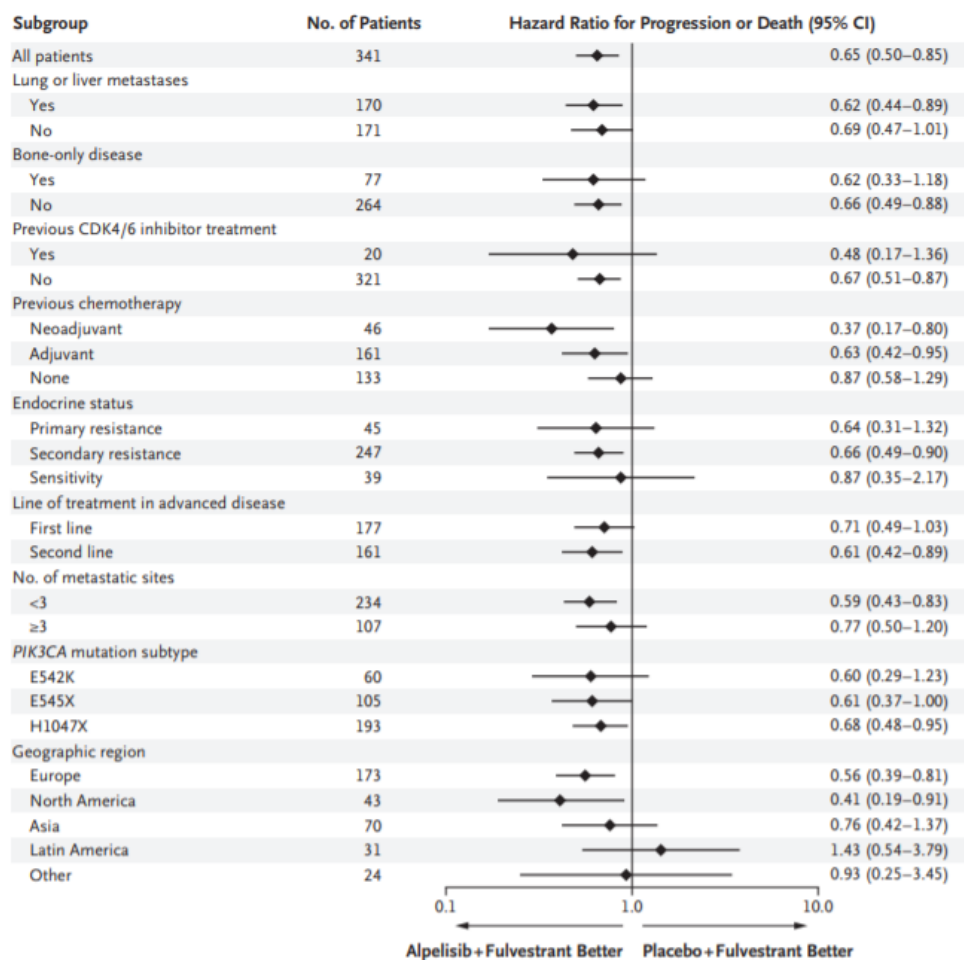


No. at Risk

Alpelisib+fulvestrant	115	110	86	76	48	48	31	29	14	12	7	5	3	0
Placebo+fulvestrant	116	110	79	72	43	42	31	30	20	20	8	5	1	0

Figur 3. Kaplan-Meierkurvor för progressionsfri överlevnad (PFS) över tid (månader) för patientpopulation med *PIK3CA*-mutation (A) respektive utan *PIK3CA*-mutation (B) enligt prövarens bedömning F. André et al. 2019 [28]. Under respektive grafer redovisas antal individer fortfarande i riskzon. Symboler i graf indikerar censurerade datapunkter. Datapunkter censurerades vid sista uppföljning om bedömning av tumör om progression inte observerats före tid för brytpunkt. Om uppföljnings sänkades för tumören (för minst två tillfällen) och patient i direkt anslutning uppvisade progression censurerades data vid senaste adekvata bedömning. Förkortningen CI står för konfidensintervall.

Vid subgruppsanalys av PFS i patientpopulation med *PIK3CA*-mutation observerades en förbättring av PFS i alla subgrupper (Figur 4). En eventuell skillnad i behandlingseffekt beroende på typ av *PIK3CA*-mutation gick inte att fastställa.



Figur 4. Subgruppsanalys av PFS hos patienter med *PIK3CA*-mutation, F. André et al. 2019 [28]. Tidigare kemoterapi indikerar senaste behandlingslinje som inkluderat kemoterapi. Endast ett fåtal patienter hade erhållit behandling med CDK4/6-hämmare i tidigare behandlingslinje.

Tumörrespons

I patientpopulation med *PIK3CA*-mutation var rapporterat övergripande behandlingsvar (ORR)⁷ högre för den patientgrupp som behandlats med alpelisib-kombination, 26,6 procent (95% KI: 20,1–34,0) jämfört med 12,8 procent (95% KI: 8,2–18,7) i placebokombination.

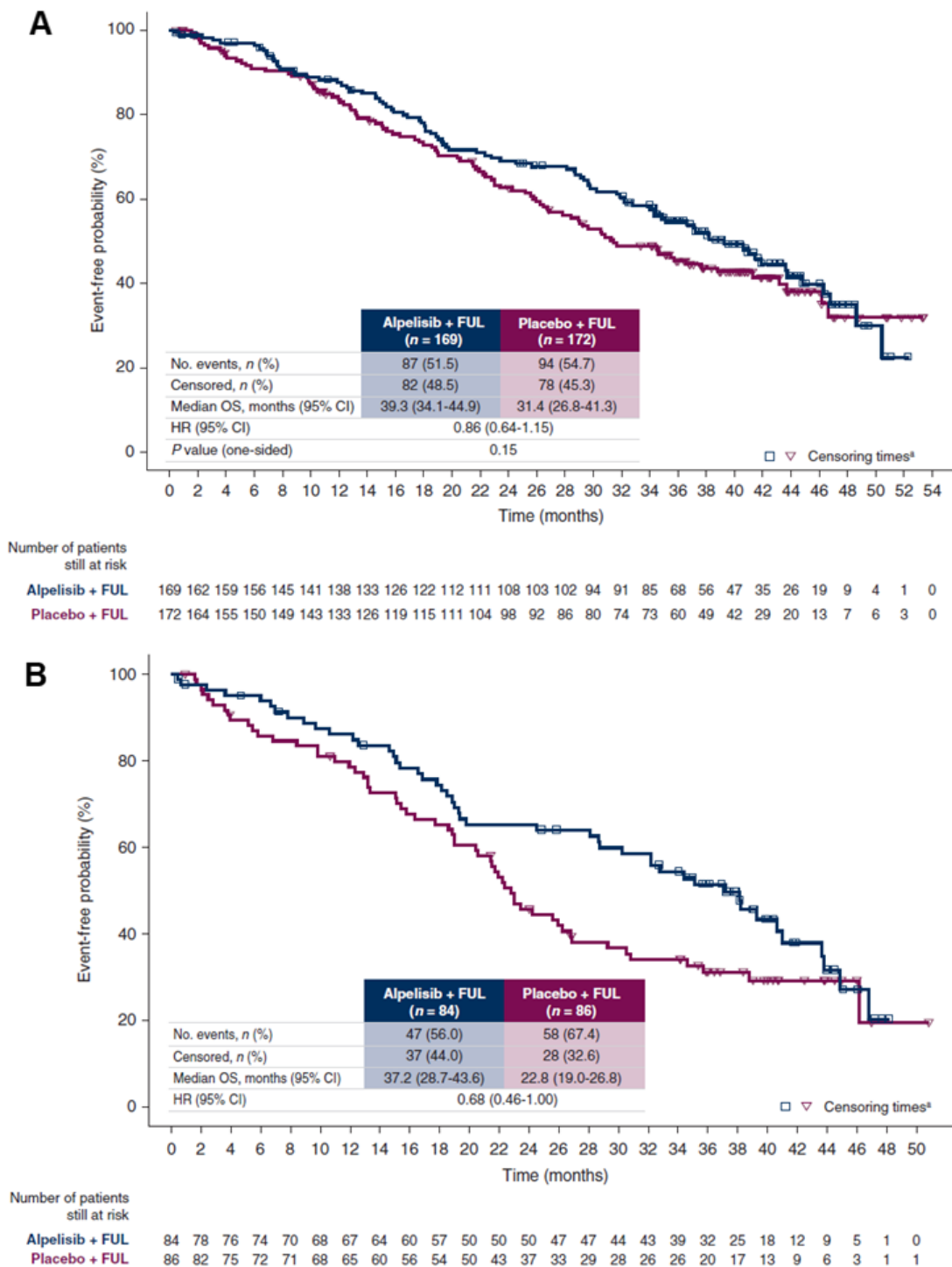
Total överlevnad (OS)

Finala överlevnadsdata från SOLAR-1 studien presenterades i samband med en internationell kongress 2020 [30]. OS definierades som tid från studierandomisering till död, oavsett orsak, och baserades på 181 händelser. Patienter med bekräftad *PIK3CA*-mutation och som behandlats med alpelisib-kombination uppvisade en median OS på 39,3 månader (95% KI: 34,1–44,9) (figur 5A). Median OS för de patienter som erhållit placebokombination var 31,4 månader (95% KI: 26,8–41,3). Behandling med alpelisib-kombination resulterade således i en numerisk förbättring av OS på 7,9 månader och en hasardkvot på 0,86 (95% KI: 0,64–1,15), men resultatet uppnådde inte gränsen för statistisk signifikans ($p=0.15$). Antalet rapporterade händelser i alpelisib-kombination var 87 och i placebokombination 94. OS vid subgruppsanalys⁸ av patienter med metastaser i lungor eller lever var i median 22,8 månader (95 procent KI: 19,0–26,8) för de som fått placebokombination och 37,2 månader (95 procent KI: 28,7–43,6) vid alpelisib-kombination (figur 5B). Ytterligare subgruppsanalys av OS-data samstämmer med ovan nämnda resultat. Beräknad hasardkvot för patienter med metastaser i lungor eller lever

⁷ Övergripande behandlingsvar innefattar komplett svar (CR) och partiellt svar (PR).

⁸ Formellt statistiskt signifikantest saknas mellan resultatet i subgrupper och resultatet i hela materialet.

var 0,68 (95% KI: 0,46–1,00). Enligt information från företaget ska slutlig rapport från SOLAR-1 studien vara klar August 2022.



Figur 5. Kaplan-Meierkurvor för total överlevnad (OS) över tid (månader) i PIK3CA muterad patient-population (A) och den subgrupp av patienter med metastaser i lungor och/eller lever (B) [29]. Under respektive kurva redovisas antal individer fortfarande i riskzon. Brytpunkt för datainsamling var 23 april 2020, när 181 händelser dokumenterats⁹.

⁹ formellt statistiskt signifikantest saknas mellan resultatet i denna subgrupp och resultatet i hela materialet.

Biverkningar rapporterade från Fas-III studie

Totalt fick 284 patienter alpelisib i kombination med fulvestrant i SOLAR-1 studien [29]. Placebobehandlad grupp bestod av 287 patienter. Exponeringstiden för alpelisibi var i median 5,5 månader (interkvartilintervall 1,6 – 13 månader) respektive 4,6 månader (interkvartilintervall var 1,9 – 13,1 månader) för placebo. Andelen patienter där behandlingen avbröts var 25 procent för alpelisib-kombination och 4,2 procent för placebokombination.

Den totala andelen alpelisib-behandlade patienter som på grund av biverkningar justerat dos eller avbrutit behandling var 70 procent. Dosjustering av alpelisib skedde hos hälften av patienterna. Dosen var i median 248 mg per dag [32]. I placebogruppen minskade man behandlingsdos i mindre än 10 procent av patienter. Vanligast rapporterade biverkan vid behandling med alpelisib i SOLAR-1 studien var högt blodsocker (hyperglykemi), 63,7 procent jämfört med 9,8 procent i placebokombination. Hyperglykemi utgjorde också den vanligaste rapporterade biverkan av grad 3 (32,7 vs. 0,3 procent) och grad 4 (3,9 vs. 0,3 procent). Regelbunden övervakning av fastglukosvärde i blod, dosjustering, samt förebyggande behandling med diabetesläkemedel, såsom metformin, minskade andelen allvarliga biverkningar. Säkerheten av Piqray hos patienter med diabetes, T1DM eller okontrollerad T2DM, har inte utvärderats.

Andra rapporterade biverkningar i behandlingskombination med alpelisib respektive placebo var diarré (57,7 vs. 15,7 procent), illamående (44,7 vs. 22,3 procent), hudutslag (53,9 vs. 26,1 procent) oavsett svårighetsgrad. Förbyggande behandling med antihistaminer har dock visat sig kunna minska andelen hudrelaterade biverkningar.

Hälsorelaterad livskvalitet till följd av behandling

SOLAR-1 studien omfattade även patienters skattning av hälsorelaterad livskvalitet, enligt EORTC QLQ-30 frågeformulär¹⁰. Hälsorelaterad livskvalitet utvärderades i samband med att behandlingen påbörjades, och därefter var 8:e vecka under den pågående behandlingen. Resultat från EORTC QLQ-30 visade inte på några skillnader mellan patientgrupper. Tid till en 10 procentig försämring i EORTC QLQ-30 resultat var i median 14,8 månader i båda behandlingsgrupperna.

1.4.2 Övriga studier

Utöver studien som redovisas ovan har företaget som en del av den aktuella ansökan inkommit med resultat från den pågående studien BYLieve. Studien förväntas vara färdig 2022.

BYLieve

BYLieve studien är en icke-randomiserad och öppen fas-II studie där säkerhet och effekten av alpelisib i kombination med endokrin behandling i form av fulvestrant eller aromatashämmare utvärderas. Patienter som inkluderas i studien har en HR-positiv, HER2-negativ och *PIK3CA* muterade bröstcancer och har tidigare erhållit systemisk kemoterapi eller CDK4/6-hämmare i kombination med endokrin behandling. Studien omfattar tre studiepopulationer baserade på vilken behandling patienten senast erhållit.

Resultat vid interim analys av den patientgrupp som tidigare behandlats med CDK4/6-hämmare i kombination med aromatashämmare visade att 50,4 procent av patienterna fortfarande var progressionsfria efter 6 månaders behandling (95% KI: 41,2-59,6, n=61) [33]. [-----]. Rapporterad frekvens av biverkningar överensstämmer i allmänhet med det som rapporterats för SOLAR-1 studien.

¹⁰ EORTC QLQ-30 är ett standardiserat frågeformulär från europeiska organisationen för forskning och behandling av cancer (EORTC) som kan användas för att mäta hälsorelaterad livskvalitet, funktion och symptom som påverkas av sjukdom och behandling.

TLV:s diskussion

Den kliniska fas III-studien bestod huvudsakligen (86 procent) av endokrinresistenta patienter med aktiverande *PIK3CA*-mutation påvisad i tumörvävnad eller blodprov. Det är osäkert om behandling med fulvestrant i monoterapi i en huvudsakligen endokrinresistent patientgrupp är ett korrekt behandlingsalternativ att jämföra med. EMA framhåller emellertid i sin bedömning att behandling med fulvestrant i monoterapi är en rimlig representation av den kliniska verkligheten där endokrinresistent tumörsjukdom är svåridentifierad [34].

Behandling med alpelisib i kombination med fulvestrant resulterade i en statistiskt signifikant PFS-vints på 5,3 månader i patientpopulation med aktiverande *PIK3CA*-mutation. Finala OS data visar en numerisk förbättring på 7,9 månader i samma patientgrupp, men resultatet uppnådde inte statistisk signifikans. En något mer fördelaktig effekt gällande totalöverlevnad av alpelisib-kombinationen antyds hos subgrupp av patienter med metastaser i lungor och/eller lever, men dessa resultat ska tolkas med försiktighet.

Hyperglykemi var en vanlig rapporterad biverkan (63,7 procent) hos patienter som erhållit alpelisib-kombination, och ledde även i vissa fall till utsättande av behandling (6,3 procent). Hyperglykemi som biverkan vid behandling med alpelisib och även andra icke-selektiva PI3K-hämmare är känt sedan tidigare¹¹ [35]. Hyperglykemi, orsakad av alpelisib, var reversibel vid utsättning av behandling. EMA anser att säkerhetsprofil av alpelisib är acceptabel.

Eftersom hyperglykemi var en relativt vanlig rapporterad biverkan hos patienter som erhållit alpelisib-kombination är det osäkert hur väl dubbelblindning av studie kunde upprätthållas i praktiken.

Biverkansprofilen för alpelisib-kombination tycks inte inverka på patienters skattning av hälsorelaterad livskvalitet, enligt EORTC QLQ-30. Tid till en 10 procentig försämring i hälsorelaterad livskvalitet var i median 14,8 månader för båda behandlingsgrupperna.

Marknadsgodkännande i EU för Piqray omfattar inte patienter som tidigare behandlats med CDK4/6-hämmare då bedömning om effekt och säkerhet för den specifika patientgruppen ansågs osäker vid tillfället.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att kombinationsbehandling med alpelisib och fulvestrant hos postmenopausala kvinnor med avancerad bröstcancer, där närvaro av cancerspecifik mutation i *PIK3CA* bekräftats, leder till en statistiskt signifikant förlängning av progressionsfri överlevnad. Patientgruppen visade också en numerisk överlevnadsförbättring, men resultatet uppnådde inte statistisk signifikans. TLV:s bedömning av effekt baseras i huvudsak på den europeiska läkemedelsmyndighetens, EMA:s, utvärdering.

1.4.3 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Indirekta jämförelser (ITC) av alpelisib och CDK4/6-hämmare

Då direkta jämförelsestudier av Piqray och CDK4/6-hämmare saknas har företaget, på TLV:s begäran, utvärderat den relativa effekten enligt Buchers metod [36]. För att identifiera relevanta studier att inkludera har företaget genomfört en systematisk litteratursökning. CDK4/6-hämmarna ribociclib (Kisqali) respektive palbociclib (Ibrance), i kombination med fulvestrant, inkluderades i litteratursökningen. Företaget exkluderade CDK4/6-hämmaren abemaciclib (Verzenio) med motiveringen att användningen av läkemedlet inte är lika omfattande i Sverige.

I indirekta jämförelser inkluderades data från tre multinationella placebokontrollerade fas-III studier: SOLAR-1 [29], MONALESSA-3 (ribociclib) [37] och PALOMA-3 (palbociclib) [38].

¹¹ Hyperglykemi är en känd effekt av PI3K enzymhämmning då det cellulära upptaget av socker regleras via PI3K ("on-target" effekt). Hämmningen av PI3K/AKT-signaleringsleder till minskat sockerupptag och en ökad utsöndring av insulin till blodet.

Gemensam komparator för de ingående studierna var fulvestrant kombinerat med placebo. Vissa kliniska och metodologiska skillnader förekom mellan de ingående studierna. Studierna MONALEESA-3 och SOLAR-1 omfattar endast postmenopausala kvinnor. PALOMA-3 studien inkluderade kvinnor med avancerad bröstcancer i olika behandlingslinjer oavsett menopausal status. Andelen kvinnor i PALOMA-3 med postmenopausal status var 77 procent.

I den mån det varit tillgängligt har företaget i jämförelser använt effektdata (PFS och OS) rapporterad för studiepopulation med bekräftad *PIK3CA*-mutation. Då företaget haft tillgång till data på patientnivå för MONALEESA-3 studien¹² [-----]. Endokrinresistens definierades som återfall i sjukdom högst tolv månader efter avslutad (neo)adjuvant endokrin behandling med ingen eller högst en tidigare behandling vid metastaserat sjukdomstillstånd. För PALOMA-3 studien har, enligt företaget, *PIK3CA*-mutationsstatus för aktuell subgrupp, patienter med postmenopausal status och en endokrinresistent tumörsjukdom, inte varit tillgänglig vid jämförelse.

Tabell 2. [-----].

Studie	Behandling	[-----]			
		Median PFS (mån)	HR (95% KI)	Median OS (mån)	HR (95% KI)
SOLAR-1	Alpelisib +fulvestrant	[--]	[--] ([--], [--])	[--]	[--] ([--], [--])
	Fulvestrant	[--]		[--]	
MONALEESSA-3	Ribociclib +fulvestrant	[--]	[--] ([--], [--])	[--]	[--] ([--], [--])
	Fulvestrant	[--]		[--]	
PALOMA-3	Palbociclib +fulvestrant	[--]	[--] ([--], [--])	[--]	[--] ([--], [--])
	Fulvestrant	[--]		[--]	

Resultaten från Bucher-analys [-----] (se tabell 3). [-----]. [-----]. [-----].

Tabell 3. [-----].

Studie	[-----]	
	PFS	OS
MONALEESSA-3	[--] ([--], [--])	[--] ([--], [--])
PALOMA-3	[--] ([--], [--])	[--] ([--], [--])

¹² MONALEESSA-3 studien har undersökt effekt och säkerhet av ribociclib (Kisqali – ansökande företags produkt).

TLV:s diskussion

Effekten (avseende både PFS och OS) av alpelisib i kombination med fulvetstrant hos patienter med en bekräftad mutation i *PIK3CA* bedöms vara jämförbar med rapporterad behandlingseffekt av CDK4/6-hämmare i kombination med fulvestrant hos samma patientpopulation. Bedömningen baseras huvudsakligen på resultat från företagets indirekta jämförelser mot CDK4/6 hämmaren ribociclib. Tillförlitlighet vid indirekt jämförelse mot ribociclib kan anses vara god då företaget haft tillgång till data på patientnivå från MONALEESA-3 studien. Variationer i patientpopulation mellan PALOMA-3 och SOLAR-1 studierna medför osäkerheter i tolkning av resultat av indirekt jämförelse dem emellan.

Molekylärgenetisk screening för att bekräfta eventuell närvaro av *PIK3CA*-mutation behöver utföras innan en kombinationsbehandling med alpelisib övervägs. Vid insättande av jämförelsealternativ, behandling med CDK4/6-hämmare, görs i dagsläge ingen kompletterande molekulärgenetisk analys. En mutation i genen för *PIK3CA* förväntas förekomma hos omkring 40 procent av patienterna med avancerad HR-positiv och HER2-negativ bröstcancer [39].

TLV:s bedömning:

Baserat på företagets indirekta jämförelser bedömer TLV att effekten av alpelisib i kombination med fulvestrant kan anses vara jämförbar med effekten av CDK4/6-hämmare i kombination med fulvestrant hos patienter med endokrinresistent tumörsjukdom och bekräftad mutation i *PIK3CA*.

2 Hälsoekonomi

För att påvisa att kostnaden är rimlig i förhållande till nyttan vid behandling med Piqray i kombination med Faslodex för patienter med *PIK3CA*-mutation har företaget inkommit med tre hälsoekonomiska analyser:

- Två kostnadsnyttoanalyser i form av varsin markov-modell
 - Jämförelsealternativ: Faslodex som monoterapi
 - Jämförelsealternativ: Kiqali i kombination med Faslodex
- En kostnadsminimeringsanalys
 - Jämförelsealternativ: Ibrance i kombination med Faslodex

TLV:s bedömning: TLV bedömer att Kiqali i kombination med Faslodex är relevant jämförelsealternativ till Piqray i kombination med Faslodex. När CDK4/6-hämmarna (Ibrance, Kiqali, och Verzenios) inkom i läkemedelsförmånerna bedömdes kostnaderna vara rimliga i förhållande till nyttan när hänsyn togs till sidoöverenskommelserna.

I TLV:s utredning av Verzenios (dnr: 503/2019), vilket är den CDK4/6-hämmare som senast kom in i läkemedelsförmånerna, konstaterades att kostnaderna för behandling med Verzenios var jämförbar med kostnaderna för såväl Ibrance som Kiqali. Sedan dess har företaget som marknadsför Kiqali sänkt fastställt pris och har till följd av det inte längre någon aktuell sidoöverenskommelse. Ibrance och Verzenios har fortfarande aktuella sidoöverenskommelser. TLV utgår från att kostnadseffektiviteten för behandling med Kiqali fortsatt åtminstone är jämförbar med kostnadseffektiviteten för Ibrance och Verzenios.

På grund av att TLV bedömer att effekten av Piqray är jämförbar med Kiqali jämför TLV dessa två läkemedel med en kostnadsminimeringsanalys.

2.1 Kostnadsminimeringsanalys

Inom ramen för kostnadsminimeringsanalysen beaktas läkemedelskostnader för Piqray och Ibrance, testkostnader, kostnader för behandling av biverkningar, och rutinvårdskostnader. Läkemedelskostnader för Faslodex beaktas ej då dessa förväntas vara identiska i de två behandlingsarmarna och påverkar således inte resultatet.

Begreppet månader används konsekvent genom företagets analys för att beskriva fyra veckor, 28 dagar.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det är rimligt att företaget exkluderar kostnader för Faslodex då dessa förväntas vara identiska i båda behandlingsarmarna.

2.1.1 Läkemedelskostnader

Piqray

Företagets ansökan omfattar tre styrkor (50, 150, och 200 mg) och fyra förpackningar, se tabell 4.

Tabell 4. Styrkor och förpackningar som omfattas av företagets ansökan

Läkemedel	Form	Styrka	Antal	Ansökt AUP
Piqray	Tabletter	150 mg	28	9340 kr
Piqray	Tabletter	150 mg	56	18 680 kr
Piqray	Tabletter	200 mg + 50 mg	28+28	18 680 kr
Piqray	Tabletter	200 mg	28	18 680 kr

Den hälsoekonomiska analysen baseras på förpackningen som innehåller 56 stycken tabletter om 150 mg vardera. Rekommenderad dos uppgår till 300 mg om dagen vilket betyder att kostnaden per månad, fyra veckor, uppgår till 18 680 kronor. Vid toxicitet kan daglig dos sänkas till 250 alternativt 200 mg vilket betyder att läkemedelskostnaderna är desamma oavsett dos.

I analysen tillämpas inte rekommenderad dos utan en relativ dos om [----] procent, i enlighet med SOLAR-1.

Ibrance

Ibrance säljs i olika förpackningar och styrkor. I företagets analys beaktas förpackningen som innehåller 21 stycken 125 mg tabletter vilken till fastställt AUP kostar 21 736,21 kronor. Ibrance administreras i 28-dagarscykler och rekommenderad dos uppgår till 125 mg om dagen under de första 21 dagarna och därefter har patienterna ett behandlingsuppehåll i sju dagar innan nästa behandlingscykel påbörjas.

I analysen tillämpas inte rekommenderad dos utan en relativ dos om [----] procent, i enlighet med uppgifter från studien PALOMA-3.

TLV:s diskussion

På grund av att TLV anser att Kisqali är relevant jämförelsealternativ presenteras även prisuppgifter för Kisqali, se tabell 5 för information om förpackningar och priser.

Tabell 5. Förpackningar och priser för Kisqali

Läkemedel	Form	Styrka	Antal	Fastställt AUP
Kisqali	Tabletter	200 mg	63	21 736 kr
Kisqali	Tabletter	200 mg	42	14 502 kr
Kisqali	Tabletter	200 mg	21	7 267 kr

Rekommenderad dos för Kisqali är 600 mg om dagen under de 21 första dagarna per 28-dagars-cykel. Detta betyder att kostnaden per månad vid rekommenderad dos uppgår till 21 736 kronor.

TLV:s bedömning: TLV anser inte att det är rimligt att likt företaget minska kostnaderna i Piqray-armen till följd av att data från studien SOLAR-1 visar att relativ dosintensitet uppgår till [----] procent. Anledningen till denna bedömning är att enligt ansökta priser tillämpar företaget flat-pricing vilket resulterar i att behandlingskostnaderna inte sjunker om behandlingsdosen reduceras. Företaget har inkommit med information som särskiljer mellan minskad dosintensitet till följd av minskad dos och behandlingsuppehåll. Enligt den relativa dosintensiteten som enbart beaktar dosminskningar till följd av behandlingsuppehåll uppgår relativ dosintensitet för Piqray till [----] procent.

För Kisqali baserar TLV relativ dosintensitet på uppgifter från MONALEESA-3, enligt dessa uppgifter uppgår relativ dosintensitet till [----] procent. TLV särskiljer inte på olika fall av dos-reducering för Kisqali då flat-pricing inte tillämpas.

TLV:s uppskattningar av relativ dosintensitet är baserade på medelvärden, inte medianvärden.

Läkemedelskostnader beräknas genom att relativ dosintensitet multipliceras med priset per mg och denna produkt multipliceras därefter med antal mg patienter ska administreras enligt rekommenderad dos.

Priset per mg skiljer sig åt mellan de olika Kisqali-förpackningarna och inom ramen för detta ärende antar TLV att kostnaden per mg för Kisqali är ett medelvärde av vad de olika förpackningarna visar. Detta resulterar i att kostnaden per mg uppgår till 1,73 kronor och att kostnaden per dag uppgår till 954,1 kronor.

2.1.2 Testkostnader

Vilka och hur många tester som utförs är för Piqray-armen baserat på SPC. Kostnaden för olika tester är baserat på uppgifter från exempelvis Södra sjukvårdsregionens prislista för 2020. [-----].

Tabell 6. Testkostnader (exklusive kostnader för testning av huruvida patienter har PIK3CA-mutation)

	Behandlingsarm	
	Piqray	Ibrance
Testkostnader under den inledande månaden	[-----]	[-----]
Testkostnader per månad under efterföljande månader	[-----]	[-----]
[-----]		

Testkostnader för att detektera eventuell *PIK3CA*-mutation beaktas inte i företagets kostnadsminimeringsanalys eftersom företaget menar att det tillhör praxis i svensk vård att utföra mutationsanalyser som kan fånga upp huruvida patienter med avancerad bröstcancer har *PIK3CA*-mutation. Företaget baserar antagandet på skrivelser i vårdprogrammet och att genomisk profilering av behandlingsprediktiva gener bör övervägas i vissa avseenden enligt de nationella riktlinjerna. Vidare hänvisar företaget till nationellt regeringsinitiativ inom precision medicin som syftar till att tillgängliggöra genetisk analys för att förbättra diagnostik och individanpassa vård. Företaget har också försett TLV med utlåtande från expert inom bröstpatologi.

TLV:s diskussion

Inkludering av testkostnader

Huruvida riktad mutationsanalys av *PIK3CA* eller sekvenseringsanalys med bredare täckning av behandlingsprediktiva gener är att betrakta som praxis vid behandling av berörd patientgrupp bedöms som osäkert. TLV:s tolkning av den information som finns tillgänglig i senaste version av vårdprogrammet, och kvalitetsbilaga för bröstpatologi (KVASt-bilaga), är att regionerna har som ambition att implementera molekylärbiologisk diagnostik som kan ge information om mutationsstatus för *PIK3CA* [1, 5]. Men en rutin för att vid avancerad bröstcancer utföra riktad mutationsanalys med PCR-baserad metod eller sekvensering för att utröna mutationsstatus för *PIK3CA* tycks ännu inte vara etablerad inom vården. I vårdprogrammet för bröstcancer, uppdaterat oktober 2020, står exempelvis:

"Med tanke på lovande resultat och i väntan på EMA:s godkännande, bör sjukvården börja förbereda sig för att kunna implementera *PIK3CA*-mutationsanalys i klinisk praxis när *PI3K*-hämmare blir aktuella för klinisk användning"

"Molekylärbiologisk diagnostik med genexpressionsanalyser, RNA-sekvenseringsanalyser och exomsekvenseringsanalyser kommer med mycket hög sannolikhet att vara en del av rutindiaagnostiken för prognostik och behandlingsprediktion"

Regeringen utfärdade visserligen i slutet av 2020 ett beslut vid namn *Uppdrag att betala ut medel för piloter inom precisionsmedicin* som beskriver att finansiella satsningar kring uppskalning av molekylär diagnostik ska genomföras för exempelvis bröstcancer, men beslutet beskriver målsättningar och framtida implementering snarare än nuvarande vårdsituation. Samtidigt är vården inne i en förändringsprocess mot en mer individanpassad vård, vilket innebär att antalet biomarkörer som rutinmässigt undersöks i samband med diagnostisering av exempelvis bröstcancer utökas. Nivån på eventuellt tillkommande kostnader för molekylär-genetisk screening som är direkt kopplad till behandling med *Piqray* är därför osäkra.

Sammantaget bedömer TLV att företaget inte visat att testning av *PIK3CA*-mutationer genomförs rutinmässigt och därför bör dessa kostnader inkluderas i den hälsoekonomiska analysen.

*Kostnader för testning av huruvida patienter har *PIK3CA*-mutationer*

Kostnaderna för testning av huruvida patienter har *PIK3CA*-mutationer beror på val av analysmetod, riktad PCR-baserad mutationsanalys eller sekvenseringsanalys. Metodval vid analys av *PIK3CA*-mutationsstatus kan möjligen skilja sig åt mellan sjukvårdsregioner i dagsläget.

Företaget menar att [-----] och att detta kostar [-----] kronor. Kostnaden för [-----] baserar företaget på uppgifter från prislistan [-----]. Genom kommunikation med expert har TLV kommit fram till att fastställande av huruvida patienter har en *PIK3CA*-mutation [-----]. [-----]. Genom kommunikation med samma expert har TLV fått en uppskattning om priset för [-----] kronor. TLV har även varit i kontakt med ett antal regioner för att inhämta information om vilka tester som genomförs för att identifiera *PIK3CA*-mutationer samt priset för dessa tester; svaren har skiljt sig åt. I inhämtande information av har det också framkommit att efterfrågan på testet och mängden prover kan ha en inverkan på tillgängligheten av analysmetoder och även testkostnader.

Utifrån inkomna uppgifter från såväl företaget, klinisk expert och andra kliniker bedömer TLV att priset för testning av huruvida patienter har *PIK3CA*-mutationer omfattas av betydande osäkerhet. I TLV:s grundscenario baseras kostnaderna på den prisuppgift som företaget inkom med, [-----] kronor, och motiveras i huvudsak utifrån två faktorer:

- Prisuppgiften som företaget inkommit med är den enda prisuppgift som är baserad på en offentligt publicerad prislista.
- Testning med hjälp av PCR-baserad metod bör vara tillräcklig för att fånga upp huruvida patienter har *PIK3CA*-mutationer.

Med hjälp av prisuppgiften [-----] kronor beräknar TLV faktisk testkostnad som används i TLV:s grundscenari. Molekylärgenetisk screening för *PIK3CA*-mutationer omfattar såväl patienter som testar positivt som negativt för mutationerna. Patienter som testar positivt måste uppbära testkostnaderna för patienterna som testar negativt och detta resulterar i att kostnaderna för huruvida patienter har *PIK3CA*-mutationer i modellen överskrider priset per laborativt test. Kostnaderna för testning beräknas genom att priset för testet divideras med andel patienter som vid testning uppvisar *PIK3CA*-mutation.

[-----].

Det betyder att testkostnaden för huruvida patienter har *PIK3CA*-mutation uppgår till 9 228 kronor.

I TLV:s känslighetsanalys tillämpas en högre testkostnad, om cirka 21 000 kronor, i enlighet med en prisuppskattning om [-----] kronor per test.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att testkostnader om 9 228 kronor för testning av huruvida patienter i Piqray-armen har *PIK3CA*-mutationer ska inkluderas i analysen.

TLV tillämpar samma testkostnader för Kisqali-armen som företaget tillämpar för Ibrance-armen.

2.1.3 Kostnader för behandling av biverkningar

Omfattningen av biverkningar för patienter i Piqray- respektive Ibrance-armen är baserat på SOLAR-1 respektive PALOMA-3. Kostnaderna för behandling av olika biverkningar är baserat på uppgifter från: Södra sjukvårdsregionens prislista för 2020, Region Västmanlands prislista för laboratoriemedicin för 2019, Region Skånes prislista för labmedicin för 2019, och TLV.se. Kostnaderna för behandling av biverkningar som tillämpas i företagets presenteras i tabell 7.

Tabell 7. Kostnader för behandling av biverkningar

[-----]	Behandlingsarm	
	Piqray	Ibrance
[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]

TLV:s diskussion

[-----] uppgick kostnaderna för behandling av biverkningar [-----]¹³ kronor, vilket är vad TLV antar att kostnaderna för behandling av biverkningar i Kiskali-armen uppgår till inom ramen för denna ansökan.

TLV:s bedömning: TLV bedömer utifrån underlaget som företaget inkommit med att kostnaderna för behandling av biverkningar i Kiskali-armen ska uppgå till [-----] kronor.

2.1.4 Behandlingslängd

Behandlingslängden i analysen är baserat på medelbehandlingslängden i SOLAR-1 och uppgår enligt företaget till åtta fyraveckorscykler.

TLV:s bedömning: TLV bedömer i stället att behandlingslängden i analysen ska vara nio fyraveckorscykler. [-----]

-----].

¹³ [-----]
-----].

3 Resultat

Företagets analys visar att behandling med Piqray kostar cirka 25 000 kronor mindre än behandling med Ibrance, se tabell 8, medan TLV:s grundscenario visar att kostnaden för behandling med Piqray ligger i nivå med kostnaderna för behandling med Kisqali, se tabell 9.

Tabell 8. Företagets resultat, grundscenario (PIK3CA-testkostnader = 0 kronor)

	Piqray	Ibrance	Skillnad
Läkemedelskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga vårdkostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Totala behandlingskostnader	[-----]	[-----]	-24 998 kr

Tabell 9. TLV:s resultat, grundscenario (PIK3CA-testkostnader = 9228 kronor)

	Piqray	Kisqali	Skillnad
Läkemedelskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga vårdkostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Totala behandlingskostnader	172 700 kr	172 658 kr	43 kr

3.1.1 TLV:s känslighetsanalyser

TLV:s känslighetsanalyser presenteras i tabell tio och elva. Känslighetsanalysen som presenteras i tabell tio belyser att priset på testning av huruvida patienter har *PIK3CA*-mutationer eller ej har stor inverkan på resultatet då skillnaden mellan denna känslighetsanalys och TLV:s grundscenario är att priset för *PIK3CA*-testning har justerats från [-----] kronor. Känslighetsanalysen som presenteras i tabell 11 indikerar att frekvensen av positiva *PIK3CA*-tester också har relevant inverkan, i denna känslighetsanalys antas andel positiva test uppgå till 40 procent, i stället för [-----] procent som TLV tillämpar i sitt grundscenario. 40 procent är baserat på uppgifter från vårdprogrammet [1].

Tabell 10. TLV:s känslighetsanalys (pris per PIK3CA-test = [-----])

	Piqray	Kisqali	Skillnad
Läkemedelskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga vårdkostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Totala behandlingskostnader	184 077 kr	172 658 kr	11 419 kr

Tabell 11. TLV:s känslighetsanalys (andel positiva PIK3CA-test = 40%)

	Piqray	Kisqali	Skillnad
Läkemedelskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga vårdkostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Totala behandlingskostnader	[-----]	[-----]	[-----]

3.1.2 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer osäkerheten i resultaten som hög. Denna bedömning beror i huvudsak på att relativ effekt mellan Piqray och Kisqali baseras på indirekta jämförelser vilka omfattas av osäkerhet och att kostnaderna för testning av huruvida patienter har *PIK3CA*-mutationer omfattas av betydande osäkerhet, exempelvis på grund av att priset för testning är omtvistat.

3.1.3 Budgetpåverkan

Företaget har uppskattat [-----], se tabell 12, [-----].

Tabell 12. Uppskattad försäljning

[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

3.2 Samlad bedömning av resultatet

Till följd av att effekten av Piqray bedöms vara jämförbar med Kisqali jämför TLV kostnaderna för dessa två läkemedel utifrån en kostnadsminimeringsanalys. En kostnadspost som inte inkluderas av företaget är kostnader för testning av huruvida patienter har *PIK3CA*-mutation. TLV har tidigare bedömt att testkostnader ska inkluderas när ett allmänt testförfarande inte är på plats (Vitrakvi, dnr 791/2020). Då företaget enligt TLV:s bedömning inte visat att testning av *PIK3CA*-mutation är etablerad och en del av rutinverksamhet bör dessa kostnader inkluderas i den hälsoekonomiska analysen. Testkostnader om cirka 9 000 kronor, vilket är en uppskattning utifrån pris per test och förekomsten av positiva test, inkluderas därför i TLV:s grundscenario.

Resultatet av TLV:s kostnadsminimeringsanalys visar att kostnaden för behandling med Piqray ligger i nivå med kostnaden för behandling med Kisqali, cirka 173 000 kronor. Kostnadsberäkningarna utgår från att patienter behandlas i nio månader med Piqray respektive Kisqali, behandlingens längd är baserad på medelbehandlingslängden i studien SOLAR-1 vilket är den pivotala studien för Piqray. Osäkerheten kring detta resultat bedöms vara hög, vilket främst beror på att relativ effekt baseras på indirekta jämförelser samt att storleken på testkostnaden varierar utifrån vilken metod som används för att testa patienterna. Trots osäkerheterna kring analysen bedömer TLV att kostnaderna för behandling med Piqray är rimlig i förhållande till läkemedlets nytta.

4 Subvention och prisnivåer i andra länder

4.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Piqray har ännu inte utvärderats av varken engelska (NICE), skotska (SMC), irländska (NCPE), kanadensiska (CADTH, eller norska (Statens legemiddelverk) HTA-myndigheten.

4.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

Av TLV:s instruktion (2007:1206) framgår att myndigheten ska jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet. Detta är en del av TLV:s bakgrundsanalyser och avser den internationella marknaden för aktuell produkt.

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutskriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för bakgrundsanalysen är information om bl.a. pris, försäljningsvolym och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

Vi har bitt företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolym, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder.

Nedan, i tabell 13 och 14, följer de uppgifter företaget lämnat in.

Tabell 14. Priser och subventionsstatus i andra länder (tabell två av två)

Land	Produkt och förpackningsstorlek	Valuta	Distributörens inköpspris	AIP	Subventionsstatus
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

5 Regler och praxis

5.1 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen – att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

5.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

6 Synpunkter från externa parter

6.1 Synpunkter från landstingen

Företaget har ställt frågan om trepartsöverläggning men regionerna har tackat nej.

7 Sammanvägning

Bröstcancer är den vanligaste cancersjukdomen bland kvinnor och motsvarar ungefär 30 procent av samtliga cancerfall hos kvinnor. Antalet nydiagnostiserade bröstcancerfall i nationellt kvalitetsregister för bröstcancer år 2019 av typen invasiv bröstcancer var 8082. Inför val av läkemedelsbehandling är det viktigt att tumörens uttryck av behandlingsprediktiva och prognostiska biomarkörer fastställs. Bland annat undersöks tumörens uttryck av hormonreceptorer (HR) med syfte att förutsäga kliniskt svar vid hormonell (endokrin) behandling. Av de som behandlats för ER-positiv bröstcancer är återfallsrisken beroende av sjukdomsstadium vid diagnos. För cancer som upptäckts vid tidigt stadium och utan lymfkörtelmetastaser är det en 10 procentig risk för återfall. För större cancerar med flera lymfkörtelmetastaser är risken för återfall med fjärrmetastaser ungefär 50 procent. Återfall i bröstcancer är en mycket allvarlig sjukdom som i de flesta fall anses vara obotlig och leder till förtida död. Observerad 5-årsöverlevnaden vid avancerade bröstcancer är runt 25 procent. TLV bedömer tillståndets svårighetsgrad som mycket hög.

Piqray, i kombination med fulvestrant, är ett behandlingsalternativ för patienter med HR-positiv, human epidermal tillväxtfaktorreceptor (HER) 2-negativ lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer med fosfatidylinositol-3-kinas (*PIK3CA*) mutation vid sjukdomsprogress efter endokrin behandling i monoterapi. Fulvestrant är en hormonell behandling. Subventionsansökan avser hela den godkända indikationen. *PIK3CA* genen kodar för den katalytiska α -subenhet av enzymet fosfatidylinositol-3-kinas (PI3K). Mutationer i *PIK3CA* kan bidra till uppkomst och tillväxt av tumörer och har associerats med förvärvad resistans vid hormonell behandling. Mutationer i *PIK3CA* förekommer i ungefär 40 procent av bröstcancer som är HR-positiv och HER2-negativ. Aktiv substans i Piqray är alpelisib, en hämmare av PI3K α -subenhet och dess muterade former och representerar en ny farmakologisk mekanism inom bröstcancerbehandling.

TLV bedömer att det mest relevanta jämförelsealternativet för ansökt patientpopulationen är Cyklinberoende kinas (CDK) 4 och 6-hämmare i kombination med fulvestrant.

Företagets underlag som avhandlar effekt och säkerheter består främst av en klinisk fas-III studie. Resultat visar en PFS-vints på 5,3 månader i patientpopulation med *PIK3CA*-mutation. Hasardkvot för PFS var 0,65 (95%KI: 0,50–0,85) och var statistisk signifikant. I patientpopulation med *PIK3CA*-mutation som behandlat med alpelisib-kombination observerades också en numerisk OS-förbättring på 7,9 månader. OS resultat uppnådde dock inte signifikans. Hyperglykemi var en vanlig rapporterad biverkan hos patienter som erhållit alpelisib-kombination. Hyperglykemi var reversibel vid utsättning av behandling.

Det saknas direkta jämförelsestudier av Piqray och CDK4/6-hämmare. Baserat på företagets indirekta jämförelser bedömer TLV att effekten av alpelisib i kombination med fulvestrant kan anses vara jämförbar med CDK4/6-hämmare i kombination med fulvestrant hos patienter med endokrinresistent tumörsjukdom och bekräftad mutation i *PIK3CA*.

Vid avsaknad av *PIK3CA*-mutation har behandling med alpelisib-kombination inte någon signifikant förbättrad effekt i jämförelse med fulvestrant. Molekylärgenetisk screening för att bekräfta eventuell närvaro av *PIK3CA*-mutation måste därför göras innan en kombinationsbehandling med alpelisib övervägs. Vid insättande av jämförelsealternativ, behandling med CDK4/6-hämmare, görs i dagsläget ingen kompletterande molekulärgenetisk analys.

Till följd av att effekten av Piqray bedöms vara jämförbar med KISQALI jämför TLV kostnaderna för dessa två läkemedel utifrån en kostnadsminimeringsanalys. En kostnadspost som inte inkluderas av företaget är kostnader för testning av huruvida patienter har *PIK3CA*-mutation. TLV har tidigare bedömt att testkostnader ska inkluderas när ett allmänt testförfarande inte är på plats (Vittrakvi, dnr 791/2020). Då företaget enligt TLV:s bedömning inte visat att testning av *PIK3CA*-mutation är etablerad och en del av rutinverksamhet bör dessa kostnader inkluderas i den hälsoekonomiska analysen. Testkostnader om cirka 9 000 kronor, vilket är en uppskattning utifrån pris per test och förekomsten av positiva test, inkluderas därför i TLV:s grundscenario.

Resultatet av TLV:s kostnadsminimeringsanalys visar att kostnaden för behandling med Piqray ligger i nivå med kostnaden för behandling med KISQALI, cirka 173 000 kronor. Kostnadsberäkningarna utgår från att patienter behandlas i nio månader med Piqray respektive KISQALI, behandlingens längd är baserad på medelbehandlingslängden i studien SOLAR-1 vilket är den pivotala studien för Piqray. Osäkerheten kring detta resultat bedöms vara hög, vilket främst beror på att relativ effekt baseras på indirekta jämförelser samt att storleken på testkostnaden varierar utifrån vilken metod som används för att undersöka huruvida patienter har *PIK3CA*-mutationer. Trots osäkerheterna kring analysen bedömer TLV att kostnaderna för behandling med Piqray är rimliga i förhållande till läkemedlets nytta.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Piqray ska ingå i läkemedelsförmånerna.

8 Referenser

- [1] "Regionalt cancercentrum samverkan, Nationellt vårdprogram bröstcancer 2020-10-22, version 3.4."
- [2] Regionalt cancercentrum, Stockholm-Gotland , Nationellt kvalitetsregister för bröstcancer NKBC, interaktiv rapport [Online] Available: <https://statistik.incanet.se/brostcancer/>
- [3] "Socialstyrelsen och Cancerfonden, Cancer i siffror 2018 - populärvetenskapliga fakta om cancer, 2018."
- [4] F. Cardoso *et al.*, "5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5)(+)," (in eng), *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, Sep 23 2020, doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.010.
- [5] "Regionala cancercentrum i samverkan, Kvalitetsbilga för bröstpatologi (KVASt) tillhörande Nationellt vårdprogram för bröstcancer."
- [6] M. Nadji, C. Gomez-Fernandez, P. Ganjei-Azar, and A. R. Morales, "Immunohistochemistry of estrogen and progesterone receptors reconsidered: experience with 5,993 breast cancers," (in eng), *American journal of clinical pathology*, vol. 123, no. 1, pp. 21-7, Jan 2005, doi: 10.1309/4wv79n2ghj3x1841.
- [7] K. M. O'Brien *et al.*, "Intrinsic breast tumor subtypes, race, and long-term survival in the Carolina Breast Cancer Study," (in eng), *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, vol. 16, no. 24, pp. 6100-10, Dec 15 2010, doi: 10.1158/1078-0432.ccr-10-1533.
- [8] H. Pan *et al.*, "20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years," (in eng), *The New England journal of medicine*, vol. 377, no. 19, pp. 1836-1846, Nov 9 2017, doi: 10.1056/NEJMoa1701830.
- [9] T. W. Miller, J. M. Balko, and C. L. Arteaga, "Phosphatidylinositol 3-kinase and antiestrogen resistance in breast cancer," (in eng), *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 29, no. 33, pp. 4452-61, Nov 20 2011, doi: 10.1200/jco.2010.34.4879.
- [10] T. W. Miller *et al.*, "Hyperactivation of phosphatidylinositol-3 kinase promotes escape from hormone dependence in estrogen receptor-positive human breast cancer," (in eng), *The Journal of clinical investigation*, vol. 120, no. 7, pp. 2406-13, Jul 2010, doi: 10.1172/jci41680.
- [11] B. Pereira *et al.*, "The somatic mutation profiles of 2,433 breast cancers refines their genomic and transcriptomic landscapes," (in eng), *Nature communications*, vol. 7, p. 11479, May 10 2016, doi: 10.1038/ncomms11479.
- [12] K. Araki and Y. Miyoshi, "Mechanism of resistance to endocrine therapy in breast cancer: the important role of PI3K/Akt/mTOR in estrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer," (in eng), *Breast cancer (Tokyo, Japan)*, vol. 25, no. 4, pp. 392-401, Jul 2018, doi: 10.1007/s12282-017-0812-x.
- [13] B. O'Leary *et al.*, "The Genetic Landscape and Clonal Evolution of Breast Cancer Resistance to Palbociclib plus Fulvestrant in the PALOMA-3 Trial," (in eng), *Cancer discovery*, vol. 8, no. 11, pp. 1390-1403, Nov 2018, doi: 10.1158/2159-8290.cd-18-0264.
- [14] D. Presti and E. Quaquarini, "The PI3K/AKT/mTOR and CDK4/6 Pathways in Endocrine Resistant HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer: Biological Mechanisms and New Treatments," (in eng), *Cancers*, vol. 11, no. 9, Aug 24 2019, doi: 10.3390/cancers11091242.
- [15] L. S. Schwartzberg and G. A. Vidal, "Targeting PIK3CA Alterations in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor-2-Negative Advanced Breast Cancer: New Therapeutic Approaches and Practical Considerations," (in eng), *Clinical breast cancer*, vol. 20, no. 4, pp. e439-e449, Aug 2020, doi: 10.1016/j.clbc.2020.02.002.

- [16] S. A. Forbes *et al.*, "COSMIC: mining complete cancer genomes in the Catalogue of Somatic Mutations in Cancer," (in eng), *Nucleic acids research*, vol. 39, no. Database issue, pp. D945-50, Jan 2011, doi: 10.1093/nar/gkq929.
- [17] D. Juric *et al.*, "Alpelisib Plus Fulvestrant in PIK3CA-Altered and PIK3CA-Wild-Type Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer: A Phase 1b Clinical Trial," (in eng), *JAMA oncology*, vol. 5, no. 2, p. e184475, Feb 1 2019, doi: 10.1001/jamaoncol.2018.4475.
- [18] I. A. Mayer *et al.*, "A Phase Ib Study of Alpelisib (BYL719), a PI3K α -Specific Inhibitor, with Letrozole in ER+/HER2- Metastatic Breast Cancer," (in eng), *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, vol. 23, no. 1, pp. 26-34, Jan 1 2017, doi: 10.1158/1078-0432.ccr-16-0134.
- [19] D. Juric *et al.*, "Phosphatidylinositol 3-Kinase α -Selective Inhibition With Alpelisib (BYL719) in PIK3CA-Altered Solid Tumors: Results From the First-in-Human Study," (in eng), *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 36, no. 13, pp. 1291-1299, May 1 2018, doi: 10.1200/jco.2017.72.7107.
- [20] H. Ellis and C. X. Ma, "PI3K Inhibitors in Breast Cancer Therapy," (in eng), *Current oncology reports*, vol. 21, no. 12, p. 110, Dec 11 2019, doi: 10.1007/s11912-019-0846-7.
- [21] J. Dupont Jensen *et al.*, "PIK3CA mutations may be discordant between primary and corresponding metastatic disease in breast cancer," (in eng), *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, vol. 17, no. 4, pp. 667-77, Feb 15 2011, doi: 10.1158/1078-0432.ccr-10-1133.
- [22] L. M. Spring, S. A. Wander, F. Andre, B. Moy, N. C. Turner, and A. Bardia, "Cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors for hormone receptor-positive breast cancer: past, present, and future," (in eng), *Lancet (London, England)*, vol. 395, no. 10226, pp. 817-827, Mar 7 2020, doi: 10.1016/s0140-6736(20)30165-3.
- [23] M. Giuliano *et al.*, "Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis," (in eng), *The Lancet. Oncology*, vol. 20, no. 10, pp. 1360-1369, Oct 2019, doi: 10.1016/s1470-2045(19)30420-6.
- [24] FASS.se. Faslodex productresumé available: [Online] Available: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20040310000011>
- [25] P. T. Ortega *et al.*, "57P Benefit of CDK4/6 inhibitors beyond PIK3CA mutations in metastatic breast cancer patients," presented at the European society for medical oncology (ESMO), May 01, 2020, 2020.
- [26] P. Neven, K. Petrakova, G. V. Bianchi, L. D. I. Cruz-Merino, G. Jerusalem, and A. N. GS Sonke, JT Beck, S Chia, N Solovieff, K Rodriguez Lorenc, M Miller, F Su and S-A Lm, "Biomarker analysis by baseline circulating tumor DNA alterations in the MONALEESA-3 study," presented at the 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas, December 4-8, 2018, 2019.
- [27] G. N. Hortobagyi *et al.*, "Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer," (in eng), *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, vol. 29, no. 7, pp. 1541-1547, Jul 1 2018, doi: 10.1093/annonc/mdy155.
- [28] N. C. Turner *et al.*, "Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer," (in eng), *The New England journal of medicine*, vol. 379, no. 20, pp. 1926-1936, Nov 15 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1810527.
- [29] F. André *et al.*, "Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer," (in eng), *The New England journal of medicine*, vol. 380, no. 20, pp. 1929-1940, May 16 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1813904.
- [30] F. Andre *et al.*, "Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1," *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, vol. 32, no. 2, pp. 208-217, Feb 2021, doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.011.

- [31] E. A. Eisenhauer *et al.*, "New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)," (in eng), *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, vol. 45, no. 2, pp. 228-47, Jan 2009, doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
- [32] H. S. Rugo *et al.*, "Time course and management of key adverse events during the randomized phase III SOLAR-1 study of PI3K inhibitor alpelisib plus fulvestrant in patients with HR-positive advanced breast cancer," (in eng), *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, vol. 31, no. 8, pp. 1001-1010, Aug 2020, doi: 10.1016/j.annonc.2020.05.001.
- [33] F. L. Hope S Rugo, Eva Ciruelos, Pamela Drullinsky, Manuel Ruiz Borrego, Patrick Neven, Yeon Hee Park, Aleix Prat, Thomas Bachelot, Dejan Juric, Nicholas C. Turner, Nickolas Sophos, Juan Pablo Zarate, Christina Arce, Yu-Ming Shen, Stephen K. L. Chia, "Alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) in patients (PTS) with PIK3CA-mutated (mut) hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) previously treated with cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor (CDKi) + aromatase inhibitor (AI): BYLieve study results.," in *2020 ASCO*, May 29-31, 2020 2020, vol. 38, no. 0. 15_suppl (May 20, 2020) *Journal of Clinical Oncology*, pp. 1006-1006.
- [34] "Committee for Medical Products for Human Use (CHMP), Piqray CHMP Assessment report ", EMA/CHMP/321881/2020, 28 May 2020.
- [35] J. Baselga *et al.*, "Buparlisib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant in postmenopausal, hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (BELLE-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial," (in eng), *The Lancet. Oncology*, vol. 18, no. 7, pp. 904-916, Jul 2017, doi: 10.1016/s1470-2045(17)30376-5.
- [36] H. C. Bucher, G. H. Guyatt, L. E. Griffith, and S. D. Walter, "The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials," *J Clin Epidemiol*, vol. 50, no. 6, pp. 683-91, Jun 1997, doi: 10.1016/s0895-4356(97)00049-8.
- [37] D. J. Slamon *et al.*, "Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3," (in eng), *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 36, no. 24, pp. 2465-2472, Aug 20 2018, doi: 10.1200/jco.2018.78.9909.
- [38] M. Cristofanilli *et al.*, "Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial," (in eng), *The Lancet. Oncology*, vol. 17, no. 4, pp. 425-439, Apr 2016, doi: 10.1016/s1470-2045(15)00613-0.
- [39] E. J. Anderson *et al.*, "A Systematic Review of the Prevalence and Diagnostic Workup of PIK3CA Mutations in HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer," *Int J Breast Cancer*, vol. 2020, p. 3759179, 2020, doi: 10.1155/2020/3759179.

Bilagor

Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

8 § första stycket

Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

10 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

15 § Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.