

Underlag för beslut om subvention Nämnden för läkemedelsförmåner

Itovebi (inavolisib)

Utvärderad indikation

Itovebi är indicerat för behandling i kombination med palbociklib och fulvestrant, av vuxna patienter med PIK3CA-muterad, östrogenreceptor- (ER)-positiv, HER2-negativ, lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer, efter recidiv under eller inom 12 månader efter avslutad adjuvant endokrin behandling.

Patienter som tidigare behandlats (neo)adjuvant med CDK4/6-hämmare ska ha haft ett intervall på minst 12 månader mellan behandlingsslut med CDK4/6-hämmare och detektion av bröstcancerrecidiv.

För pre-/perimenopausala kvinnor samt för män ska Itovebi i kombination med palbociklib och fulvestrant kombineras med en luteiniserande hormonfrisättande hormon (LHRH)-agonist.

FÖRSLAG TILL BESLUT

Förslag till beslut Bifall

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER

Produkt	Itovebi (inavolisib), L01EM06, Filmdragerad tablett
Patientgrupp som omfattas av den föreslagna subventionen	Enligt indikation
Företagets prognostiserade försäljning	Företaget uppskattar att [--] patienter år [--] kommer vara aktuella för behandling med Itovebi. Det motsvarar en omsättning på ungefär [--] kronor vid fullskaleförsäljning.
Trepartsöverläggning	Ja
Sista beslutsdag	2027-02-15

ANSÖKTA FÖRPACKNINGAR

Produkt	Styrka	Förp.stl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Itovebi	9 mg	28 st	133 943,00	135 243,00
Itovebi	3 mg	28 st	66 971,50	68 271,50

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Milica Putnik (medicinsk utredare), Nima Salari (senior medicinsk utredare), Oskar Hellquist (hälsoekonom), Mathilda Cedergren (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 beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Klinisk expert: Antonios Valachis, överläkare, Onkologiska kliniken Universitetssjukhus Örebro. Han har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av underlaget i materialet. TLV är inte bundet av expertens ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR	
Sjukdomens svårighetsgrad	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. Jämfört med en jämförbar grupp från den allmänna befolkningen är den 5-åriga relativa överlevnaden för patienter med metastaserad HR+/HER2- bröstcancer 38,1%.
Relevant jämförelsealternativ	TLV bedömer att det relevanta jämförelsealternativet till Itovebi (inavolisib) i tillägg till Ibrance (palbociklib) och fulvestrant är inget tillägg till Ibrance och fulvestrant det vill säga behandling med enbart Ibrance i kombination med fulvestrant. Bedömningen baseras på gällande Nationellt vårdprogram för bröstcancer och uttalande från klinisk expert.
Relativ effekt och säkerhet	Den randomiserade placebokontrollerade dubbelblindade fas III-studien IN-AVO120 har utvärderat effekt och säkerhet av inavolisib i kombination med palbociklib och fulvestrant jämfört med palbociklib i kombination med fulvestrant för behandling av vuxna patienter med PIK3CA-muterad, ER-positiv, HER2-negativ, lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer efter recidiv under eller inom 12 månader efter avslutad adjuvant endokrin behandling. TLV delar den europeiska läkemyndighetens (EMA:s) bedömning om att behandling med tillägg av inavolisib till palbociklib och fulvestrant resulterar i klinisk relevant och statistisk signifikant förlängning av både den progressionsfria överlevnaden (PFS) och totala överlevnaden (OS) jämfört med behandling med palbociklib och fulvestrant. TLV delar även EMA:s bedömning att säkerhetsprofilen för inavolisib i kombination med palbociklib och fulvestrant är acceptabel och hanterbar.
Beskrivning av hälsoekonomisk analys	Företaget har inkommit med en kostnadsnyttoanalys där Itovebi i tillägg till Ibrance och fulvestrant jämförs med inget tillägg till Ibrance och fulvestrant. I likhet med företaget utgår TLV från en kostnadsnyttoanalys.
Modellering av klinisk effekt	Effektmått i den hälsoekonomiska analysen är progressionsfri överlevnad i första linjen (PFS1), progressionsfri överlevnad i andra linjen (PFS2) och total överlevnad (OS). Effektdata för båda jämförelsearmarna är hämtade från fas III-studien INAVO120.
Hälsorelaterad livskvalitet	Data över hälsorelaterad livskvalitet hämtades från INAVO120-studien. Utöver det har företaget även inkluderat livskvalitetsdata från litteraturen för att uppskatta nyttovikter. TLV bortser från externa data och utgår i stället enbart från INAVO120-data och ett antagande om att den absoluta skillnaden i nyttovikterna mellan hälsotillstånden är samma.
Viktigaste kostnaderna	Den viktigaste kostnaden i analysen är läkemedelskostnaden för Itovebi. Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Inom ramen för dessa överläggningar har företaget och regionerna kommit överens om att teckna en sidoöverenskommelse. Sidoöverenskommelsen innebär att kostnaderna för användningen av Itovebi minskar.
Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen av betydelse för beslutet	De största osäkerheterna i den hälsoekonomiska analysen är kopplade till hälsotillstånden PD2 och effektmåttet PFS2. Det uppmättes inga data för PFS2 utan företaget utgår i stället från tid till avslutad behandling i andra linjen som proxymått för progression. Även livskvaliteten för patienter i PD2-tillstånden är förknippad med osäkerheter. Mängden svarsdata för PD2 i INAVO120 var väldigt låg, vilket gör den uppskattade nyttovikten svårtolkad.
Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser	I TLV:s grundscenarioppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 956 000 kronor när hänsyn tas till sidoöverenskommelsen.
Sammanvägd bedömning	Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset om subventionen förenas med villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med generell subvention.

Innehåll

1	Företagets ansökan	1
2	Bröstcancer	1
2.1	Svårighetsgrad för tillståndet	1
3	Läkemedlet.....	2
3.1	Indikation.....	2
3.2	Verkningsmekanism	2
3.3	Dosering/administrering.....	2
4	Aktuella behandlingsrekommendationer	2
5	Jämförelsealternativ	3
6	Relativ klinisk effekt och säkerhet	3
6.1	Klinisk studie	3
7	Hälsoekonomi	9
7.1	Beskrivning av hälsoekonomisk analys.....	9
7.2	Effektmått	9
7.2.1	Klinisk effekt	9
7.2.2	Hälsorelaterad livskvalitet	12
7.3	Kostnader.....	13
7.3.1	Kostnader för läkemedlet	13
7.3.2	Vårdkostnader och resursutnyttjande	14
7.3.3	Övriga direkta kostnader.....	14
7.3.4	Indirekta kostnader.....	14
8	Resultat av hälsoekonomisk analys	16
8.1	Företagets grundscenario.....	16
8.1.1	Antaganden i företagets grundscenario	16
8.1.2	Resultatet i företagets grundscenario	16
8.2	TLV:s grundscenario	16
8.2.1	Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario.....	16
8.2.2	Resultat i TLV:s grundscenario.....	17
8.2.3	TLV:s känslighetsanalyser	17
8.2.4	Osäkerhet i resultaten	18
8.3	Samlad bedömning av resultaten	18
9	Referenser.....	19
	Bilagor.....	21
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	21

1 Företagets ansökan

Företaget ansöker om generell subvention i enlighet med Itovebis godkända indikation.

2 Bröstcancer

Delar av nedanstående sammanfattning är hämtade från det Nationella kvalitetsregister för bröstcancer (NKBC) interaktiva årsrapport för 2025 [1].

Bröstcancer är den vanligaste cancerformen bland kvinnor och motsvarar ungefär 30 procent av samtliga cancerfall hos kvinnor [2]. Antalet nydiagnostiserade bröstcancerfall i NKBC år 2025 uppgick till 10 052, varav 88 procent av typen invasiv bröstcancer där cancerceller vuxit in i närliggande vävnader. Sjukdomen är relativt ovanlig hos män med cirka 60-90 bröstcancerfall per år. Den observerade 5-årsöverlevnaden vid invasiv bröstcancer, för diagnosår 2020, var i Sverige 85 procent. Andelen fall med fjärrmetastaser i exempelvis skelett, lungor eller lever var vid diagnostillfället runt 3,5 procent.

Återfall i bröstcancer är ett allvarligt tillstånd som för de flesta patienter är obotligt. Hos några återkommer cancer i det tidigare operationsområdet, men vanligtvis sker återfall i form av fjärrmetastaser. De senaste åren har antalet avlidna med bröstcancer som underliggande dödsorsak varit 1100–1200 individer per år [3].

Könshormonet östrogen är en central drivkraft vid många bröstcancerar. Det binder till östrogenreceptor (ER) på tumörcellernas cellkärnor och stimulerar till celledelning och tumörtillväxt. Cirka 70–75 % av all bröstcancer uttrycker ER och/eller progesteronreceptor (PR) och klassificeras därmed som hormonreceptorpositiv (HR-positiv) [4]. I NKBC-rapporten för 2025 var 78 procent av de nydiagnostiserade bröstcancerfallen HR-positiva. HER2-positiva tumörer utgjorde endast 12 procent av de nyupptäckta fallen. 60–70 procent av de HR-positiva tumörerna är positiva för ER (ER-positiv) och saknar uttryck av human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2 (HER2-negativ) [5].

Endokrinresistens vid bröstcancer avser att tumörer som är HR-positiva inte längre svarar på eller är okänsliga för hormonell behandling, såsom tamoxifen eller aromatashämmare. Det utgör en stor klinisk utmaning. Mekanismer som bidrar till endokrin resistens inkluderar uppreglering av signalvägar för tillväxtfaktorer, såsom CDK4/6, PI3K, AKT eller mTOR [6]. PIK3CA-mutation(er) leder till dysreglering av signalvägen för den katalytiska α -subenheten (p110 α) av enzymet fosfatidylinositol-4,5-bisfosfat-3-kinas (PI3K) som är en viktig signalväg involverad i celltillväxt, proliferation och överlevnad [7]. En uppreglering av PI3K-signalvägen kan således, förutom behandlingsresistens, även leda till tumörtillväxt och utgör en negativ prognostisk faktor som är kopplad till en signifikant sämre prognos [8].

Förekomsten av PIK3CA-mutationer varierar mellan 35-50% beroende på studie och den har rapporterats hos cirka 35–40 % av patienter med HR-positiv bröstcancer och hos 42 % av patienter med HR-positiv, HER2-negativ metastaserad bröstcancer [8-10]. I en retrospektiv studie från Stockholm observerades PIK3CA-mutation(er) hos 50% av patienterna med HR+/HER2-, primär bröstcancer som fått återfall inom 5 år under pågående hormonbehandling [11].

2.1 Svårighetsgrad för tillståndet

Återfall i bröstcancer är en allvarlig sjukdom där systemiska återfall med fjärrmetastaser är ett tillstånd som i allmänhet saknar bot och leder till en förtida död. Jämfört med en komparabel grupp från den allmänna befolkningen är observerad 5-årsöverlevnad vid HR+/HER2- metastaserad bröstcancer 38,1 procent [5], och medianöverlevnaden 57 månader [12]. Tillståndet

kan resultera i kraftigt försämrad livskvalitet för patienten då sjukdomen bland annat medför oro för det livshotande tillståndet, smärta och obehag samt biverkningar i samband med behandling [13].

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

3 Läkemedlet

Itovebi innehåller den aktiva substansen inavolisib marknadsförs av Roche. Baserat på den europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA:s) nytta/riskbedömning av Itovebi utfärdades ett marknadsgodkännande i hela EU den 18 juli 2025.

3.1 Indikation

Itovebi, i kombination med palbociklib och fulvestrant, är avsett för behandling av vuxna patienter med PIK3CA-muterad, östrogenreceptor- (ER)-positiv, HER2-negativ, lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer, efter recidiv under eller inom 12 månader efter avslutad adjuvant endokrin behandling.

Patienter som tidigare behandlats (neo)adjuvant med CDK4/6-hämmare ska ha haft ett intervall på minst 12 månader mellan behandlingsslut med CDK4/6-hämmare och detektion av bröstcancerrecidiv.

För pre-/perimenopausala kvinnor samt för män ska Itovebi i kombination med palbociklib och fulvestrant kombineras med en luteiniserande hormonfrisättande hormon (LHRH)-agonist [14].

3.2 Verkningsmekanism

Inavolisib är en hämmare av fosfatidylinositol-4,5-bisfosfat-3-kinas (PI3K) katalytisk subenhet alfa-isoformprotein (p110 α ; kodat av PIK3CA-genen). Dessutom främjar inavolisib nedbrytning av muterat p110 α (mutantdegrader). Med sin dubbla verkningsmekanism hämmar inavolisib aktiviteten hos nedströms mål för PI3K-signalvägen, inklusive AKT, vilket leder till minskad cellproliferation och induktion av apoptos i PIK3CA-muterade bröstcancercellinjer.

3.3 Dosering/administrering

Rekommenderad dos av Itovebi är 9 mg som tas oralt en gång dagligen med eller utan mat. Itovebi ska administreras i kombination med palbociklib och fulvestrant. Rekommenderad dos av palbociklib är 125 mg oralt en gång dagligen under 21 dagar i följd följt av 7 dagar utan behandling, vilket utgör en komplett cykel på 28 dagar. Den rekommenderade dosen av fulvestrant är 500 mg administrerat intramuskulärt på dag 1, 15 och 29, därefter en gång i månaden. Behandling med Itovebi till pre-/perimenopausala kvinnor och män ska också omfatta en LHRH-agonist i enlighet med lokal klinisk praxis. Det rekommenderas att patienter behandlas med Itovebi tills sjukdomsprogression eller till oacceptabel toxicitet.

4 Aktuella behandlingsrekommendationer

Delar av nedanstående sammanfattning är hämtade från det Nationella vårdprogrammet för bröstcancer (NVP 2025-11-11 version 5.4) [15]. Behandlingsalgoritmen för HR-positiv/HER2-negativ metastaserad bröstcancer enligt nationella riktlinjer utgår från sekventiell systemisk behandling där målet är att förlänga överlevnad och bibehålla livskvalitet. I första linjen rekommenderas i första hand endokrin terapi (ET) i kombination med en CDK4/6-hämmare. För denna indikation är tre CDK4/6-hämmare godkända: palbociklib, ribociklib och abemaciclib. GnRH-analog är eventuellt tillägg hos premenopausala patienter medan enbart ET kan

överbägas i utvalda fall. Cytostatika reserveras främst för patienter med snabbt progredierande sjukdom eller visceral kris.

Vid progression ges ytterligare endokrinbaserade kombinationer i andra linjen, exempelvis fulvestrant med CDK4/6-hämmare (om ej tidigare given) eller riktade terapier såsom alpelisib vid PIK3CA-mutation, alternativt PARP-hämmare vid BRCA-mutation, medan cytostatika används vid endokrinresistens. I senare linjer övergår behandlingen successivt mot fler cytostatikaregimer samt nya målstyrda läkemedel som antikropp-läkemedelskonjugat (t.ex. trastuzumab deruxtekan och sacituzumab govitekan), parallellt med fortsatt individualiserad endokrin behandling i selekterade fall. Val av behandling styrs kontinuerligt av tidigare behandlingar, tumörbiologi, behandlingssvar, samsjuklighet och patientens allmäntillstånd.

5 Jämförelsealternativ

I enlighet med den pivotala fas III-studien INAVO120 bedömer företaget att det relevanta jämförelsealternativet till Itovebi (inavolisib) i tillägg till Ibrance (palbociklib) och fulvestrant utgörs av behandling med enbart Ibrance i kombination med fulvestrant.

TLV:s diskussion

För patienter som bedöms tåla kombinationen och som har fått återfall inom 12 månader från avslutad adjuvant endokrin terapi med aromatashämmare rekommenderar NVP en CDK 4/6-hämmare i kombination med fulvestrant. Av CDK 4/6-hämmarna förordar vårdprogrammet i första hand ribociklib (Kisqali), av det skälet att det är den enda CDK4/6-hämmaren med konsekvent visad överlevnadsvinst i flera randomiserade kliniska studier. I andra hand rekommenderas palbociklib (Ibrance) och abemaciclib (Verzenios).

Det finns inga kliniska studier som direkt jämför de tre CDK 4/6-hämmarna, men nätverks-metaanalyser och indirekta jämförelser visar ingen signifikant skillnad i progressionsfri överlevnad (PFS), och även total överlevnad (OS) framstår som jämförbar enligt MAIC¹-analyser och real-world-data [16-20]. Även om det finns vissa skillnader i mortalitetsutfall och biverkingsprofiler i respektive studie med CDK4/6-hämmare, betraktas dessa läkemedel i praktiken som jämförbara. Behandlingsvalet kan anpassas utifrån patientens tolerabilitet med möjlighet att byta CDK4/6-hämmare om biverkningar uppstår även om sjukdomen i sig inte förvärras [15]. Sammanfattningsvis visar evidensen att de tre CDK4/6-hämmarna har jämförbar effekt, även enligt NVP samt TLV:s kliniska expert. Alla tre CDK 4/6-hämmarna ingår i förmånerna med generell subvention och Ibrance har det lägsta priset av de tre CDK4/6-hämmarna.

TLV:s bedömning:

TLV bedömer att det relevanta jämförelsealternativet till Itovebi (inavolisib) i tillägg till Ibrance (palbociklib) och fulvestrant är inget tillägg till Ibrance och fulvestrant det vill säga behandling med enbart Ibrance i kombination med fulvestrant.

6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

Det kliniska underlaget består av fas III-studien INAVO120 (NCT04191499).

6.1 Klinisk studie

Marknadsgodkännandet för Itovebi bygger i huvudsak på fas III-studien summerad i Tabell 1. Vid EMA:s sammanvägda bedömning har till viss del även studieresultat från fas I-studierna GO39374 och GP42652 vägts in [14].

¹ MAIC, Matching-adjusted indirect comparison - matchningsjusterad indirekt jämförelse

Tabell 1. Sammanfattning av INAVO120

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
INAVO120 Turner. et al 2024 Jhaveri et al. 2025	Randomiserad dubbelblind fas III-studie Inavolisib/placebo: 9 mg, oralt Palbociklib: 125 mg, oralt Fulvestrant: 500 mg, intramuskulärt	Inavolisib-grupp: Inavolisib – Palbociklib – Fulvestrant (n=161) Placebo-grupp: Placebo – Palbociklib – Fulvestrant (n=164)	N=325 Patienter med PIK3CA-muterad, HR-positiv, HER2-negativ lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer efter recidiv under eller inom 12 månader efter avslutad adjuvant endokrin behandling	Progressionsfri överlevnad (PFS) Inavolisib-gruppen: 17,2 mån Placebo-gruppen: 7,3 månader HR 0,42 (95 % KI: 0,32–0,55) p < 0.0001 Total överlevnad (OS): Inavolisib-gruppen: 34 månader Placebo-gruppen: 27 månader HR 0,67 (95 % KI 0,48–0,94) p=0,0190

Metod

INAVO120 (NCT04191499) är en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas III-studie. Studien har utvärderat effekt och säkerhet av inavolisib i kombination med fulvestrant och palbociklib hos patienter med HR-positiv och HER2-negativ avancerad (lokoregionalt eller metastaserad) bröstcancer vars sjukdom återkommit eller progredierat under eller, inom 12 månader, efter endokrin behandling.

Studien rekryterade 325 patienter från 28 länder under perioden januari 2020 och september 2023. Patienterna randomiserades i förhållandet 1:1 till antingen inavolisib (n=161) eller placebo (n=164). Alla erhöll behandling även med kombinationen palbociklib och fulvestrant.

I studien doserades inavolisib/placebo med 9 mg x 1 (oral tablett) dagligen (dag 1–28 i 28 dagars cykler). Palbociklib doserades 125 mg x 1 (oral tablett) under dag 1–21 i respektive 28-dagars cykel. Fulvestrant administrerades vid en dos på 500 mg, intramuskulärt, på dag 1 och 15 av cykel 1 och ungefär var 28:e dag därefter.

Primärt effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS) - tiden från randomisering till första förekomsten av sjukdomsprogression (bedömd av prövaren enligt RECIST, version 1.1) eller död oavsett orsak, beroende på vad som inträffade först. De sekundära effektmåtten var bland annat total överlevnad (OS) - tiden från randomisering till död oavsett orsak, objektiv responsfrekvens (ORR) samt responsduration (DOR). Utforskande effektmått var tid till slutet av nästa behandlingslinje (som representerar progressionsfri överlevnad efter nästa behandlingslinje - en så kallad proxymått; PFS2), samt livskvalitet.

Vuxna kvinnor eller män, 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. Alla patienter hade tumörprogression under adjuvant endokrin behandling eller inom 12 månader efter avslutad adjuvant endokrin behandling med aromatashämmare eller tamoxifen. Om en CDK4/6-hämmare erhöles som en del av (neo-)adjuvant behandling, måste progressionen ha inträffat >12 månader sedan CDK4/6-hämmardelen av den (neo-)adjuvanta eller adjuvanta behandlingen avslutats [21].

Resultat

Baslinjekaraktäristika var välbalanserade mellan de två studiegrupperna (Figur 1). Vid brytpunkt för sista datainsamling som var den 15 november 2024, var den mediana uppföljningstiden 34,2 månader i inavolisib-gruppen och 32,3 månader i placebo-gruppen [21, 22].

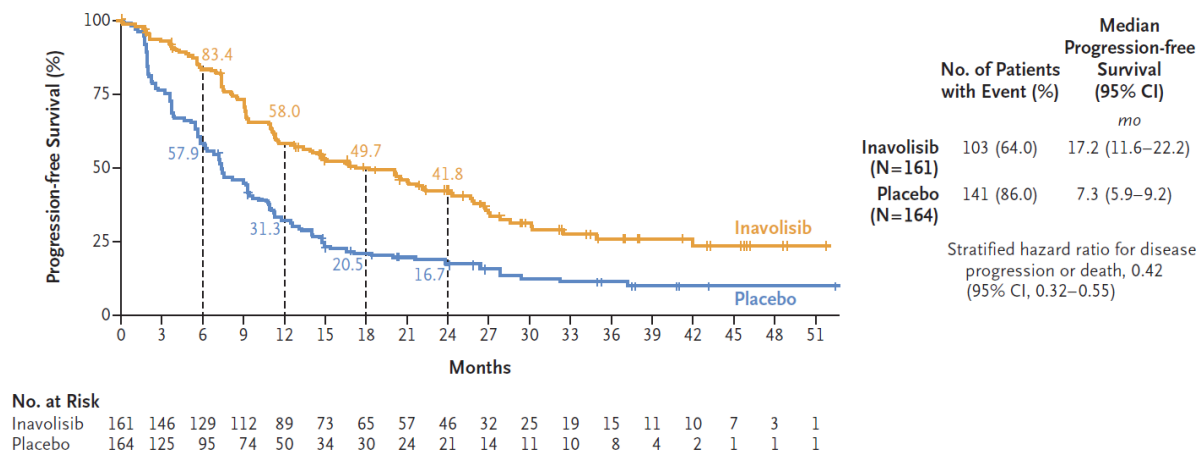
Figur 1. Baslinjekarakteristika för studiepopulationen i INAVO120.

Characteristic	Inavolisib (N = 161)	Placebo (N = 164)	All Patients (N = 325)
Median age (range) — yr	53.0 (27–77)	54.5 (29–79)	54.0 (27–79)
Female sex — no. (%)	156 (96.9)	163 (99.4)	319 (98.2)
Race — no. (%)†			
Asian	61 (37.9)	63 (38.4)	124 (38.2)
Black or African American	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
White	94 (58.4)	97 (59.1)	191 (58.8)
ECOG performance-status score — no. (%)‡			
0	100 (62.1)	106 (64.6)	206 (63.4)
1	60 (37.3)	58 (35.4)	118 (36.3)
Menopausal status at randomization — no. (%)			
Premenopausal	65 (40.4)	59 (36.0)	124 (38.2)
Postmenopausal	91 (56.5)	104 (63.4)	195 (60.0)
Median weight (range) — kg	62.5 (39–124)	64.0 (38–111)	63.0 (38–124)
Body-mass index — no. (%)§			
<18.5	8 (5.0)	10 (6.1)	18 (5.5)
≥18.5 to <25.0	78 (48.4)	75 (45.7)	153 (47.1)
≥25.0 to <30.0	44 (27.3)	50 (30.5)	94 (28.9)
≥30.0	29 (18.0)	28 (17.1)	57 (17.5)
Missing data	2 (1.2)	1 (0.6)	3 (0.9)
No. of organs with metastases — no. (%)			
1	21 (13.0)	32 (19.5)	53 (16.3)
2	59 (36.6)	46 (28.0)	105 (32.3)
≥3	81 (50.3)	86 (52.4)	167 (51.4)
Site of metastases — no. (%)			
Viscera¶	132 (82.0)	128 (78.0)	260 (80.0)
Liver	77 (47.8)	91 (55.5)	168 (51.7)
Lung	66 (41.0)	66 (40.2)	132 (40.6)
Bone only	5 (3.1)	6 (3.7)	11 (3.4)
Hormone-receptor status — no. (%)**			
ER-positive, PR-positive	113 (70.2)	113 (68.9)	226 (69.5)
ER-positive, PR-negative	45 (28.0)	45 (27.4)	90 (27.7)
Other	3 (1.9)	6 (3.7)	9 (2.8)
Resistance to endocrine therapy — no. (%)††			
Primary resistance	53 (32.9)	58 (35.4)	111 (34.2)
Secondary resistance	108 (67.1)	105 (64.0)	213 (65.5)
Missing data	0	1 (0.6)	1 (0.3)
Previous neoadjuvant or adjuvant chemotherapy — no. (%)	132 (82.0)	137 (83.5)	269 (82.8)
Previous neoadjuvant or adjuvant endocrine therapy — no. (%)			
Overall	160 (99.4)	163 (99.4)	323 (99.4)
Aromatase inhibitor only	60 (37.3)	71 (43.3)	131 (40.3)
Tamoxifen only	82 (50.9)	73 (44.5)	155 (47.7)
Aromatase inhibitor and tamoxifen	18 (11.2)	19 (11.6)	37 (11.4)
Previous neoadjuvant or adjuvant CDK4/6 inhibitor — no. (%)	3 (1.9)	1 (0.6)	4 (1.2)

Median PFS i inavolisib-gruppen var 17,2 månader (95 % KI: 11,6–22,2) jämfört med 7,3 månader (95 % KI: 5,9–9,2) i placebo-gruppen (datainsamling 15 november 2024). Hasardkvoten

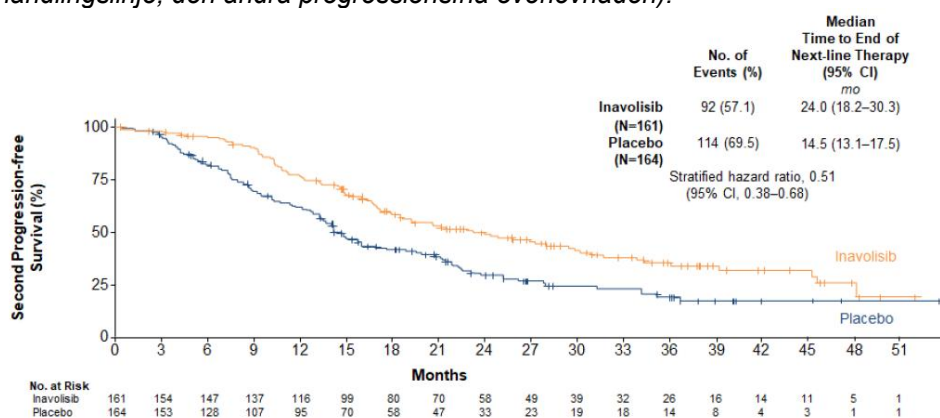
(HR), d.v.s. sannolikheten för att en viss händelse ska inträffa vid en viss tidpunkt, var 0,42 (95 % KI: 0,32–0,55) och visade statistisk signifikans ($p < 0.0001$) (Figur 2). Den totala PFS-mognadsgraden var 60,0 % ($n=195$ händelser). Subgruppsanalyserna av PFS visade en allmän konsekvent behandlingseffekt över samtliga undersökta subgrupper av patienter [22, 23].

Figur 2. Kaplan-Meier (KM)-kurvor för PFS över tid (månader) i hela analyspopulationen.



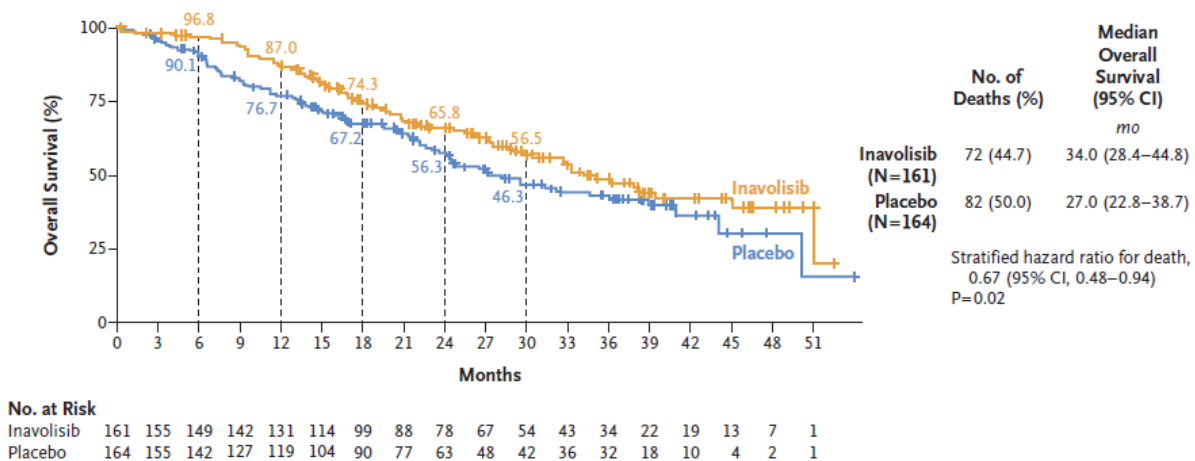
Median tid till slutet av nästa behandlingslinje (proxy för PFS2) i inavolisib-gruppen var 24 månader (95 % KI: 18,2–30,0) jämfört med 14,5 månader (95 % KI: 13,1–17,5) i placebo-gruppen (datainsamling 15 november 2024). HR var 0,51 (95 % KI: 0,38–0,68) (Figur 3) [22, 23].

Figur 3. KM-kurvor för tid till slutet av nästa behandlingslinje (progressionsfri överlevnad efter nästa behandlingslinje; den andra progressionsfria överlevnaden).



OS baserades på 154 händelser i finala överlevnadsdata. Patienter i inavolisib-gruppen uppvisade en median OS på 34 månader (95% KI: 28,4–44,9) (Figur 4). Median OS i placebo-gruppen var 27 månader (95 % KI: 22,8–38,7). OS-HR var 0,67 (95 % KI 0,48 - 0,94) och visade statistisk signifikans ($p=0,0190$). Den totala mognadsgraden för OS var 47,4 % [22, 23].

Figur 4. KM-kurvor för total överlevnad (OS) över tid (månader).



ORR observerades hos 62,7 % (95 % KI, 54,8 till 70,2) av patienterna i inavolisib-gruppen och 28,0 % (95 % KI, 21,3 till 35,6) i placebo-gruppen (stratifierad skillnad, 34,7 procentenheter; 95 % KI, 24,5 till 44,8; $P < 0,001$). DOR var längre med inavolisib än med placebo (19,2 månader jämfört med 11,1 månader) [22, 23].

Biverkningar

Säkerhetsanalyspopulationen inkluderade alla patienter som har fått minst en dos av något av läkemedlen, varav 161 var i inavolisib-gruppen och 163 i placebo-gruppen. Exponeringstiden för inavolisib var i median 13,1 månader respektive 7,5 månader för placebo. Totalt avbröt 56,9 % av patienterna studien, främst på grund av sjukdomsprogression. Behandling avbröts på grund av biverkningar hos 6,8 % i inavolisib-gruppen jämfört med 0,6 % i placebo-gruppen. Biverkningar ledde till dosavbrott hos 72,0 % respektive 40,5 %, och dosreduktioner hos 14,9 % respektive 3,7 % av patienterna.

De vanligaste biverkningarna med inavolisib var hyperglykemi, stomatit, diarré, utslag och okulära effekter, medan neutropeni var vanligt i båda grupperna. Allvarliga (grad 3–4) biverkningar var något vanligare med inavolisib och inkluderade framför allt neutropeni, men även trombocytopeni, anemi, hyperglykemi, stomatit och diarré. Flera av dessa biverkningar är kända effekter av PI3K-hämmare och kunde hanteras med stödjande behandling och dosjusteringar, inklusive profylaktisk användning av metformin vid risk för hyperglykemi och dexametason-munskölj mot stomatit [21, 22].

TLV:s diskussion

INAVO120 utformades för att utvärdera användningen av inavolisib i kombination med fulvestrant och palbociklib. När studien började under 2020, var palbociklib den enda CDK4/6-hämmaren som var godkänd i kombination med fulvestrant för behandling av HR+/HER2-negativ avancerad eller metastaserad bröstcancer. Ribociklib är dock numera förstahandsvalet av CDK4/6-hämmarna i NVP eftersom denna är den enda CDK4/6-hämmaren med konsekvent visad OS-vinst i flera randomiserade kliniska studier, vilket avspeglas i en högre klassificering enligt ESMO-MCBS². Effekten och säkerheten av inavolisib i kombination med ribociklib eller abemaciklib plus fulvestrant återstår att utvärdera och en studie inkluderande patienter med metastaserad eller lokalt avancerad bröstcancer pågår [24].

Det fanns vissa begränsningar i studiepopulationen i INAVO120, främst vad gäller tidigare behandlingar, etnicitet, ålder och ECOG³ prestationsstatuspoäng. Med beaktande av att patientrekryteringen i INAVO120 huvudsakligen genomfördes innan CDK4/6-hämmare etablerades

² ESMO-MCBS, European Society for Medical Oncology-Magnitude of Clinical Benefit Scale, ett verktyg för att värdera behandlingars kliniska nytta

³ ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group prestationsstatuspoäng varierar från 0 - ingen funktionsnedsättning, till 5 - död

som adjuvant behandling, var tidigare exponering för denna behandlingsklass mycket begränsad. Den kliniska evidensen för den aktuella kombinationsbehandlingen baseras därmed i huvudsak på en population utan tidigare eller med begränsad exponering för CDK4/6-hämmare, och som kan betraktas som CDK4/6-känslig. I linje med EMA:s bedömning har indikationen därför avgränsats till patienter där sjukdomen recidiverat under eller inom 12 månader efter avslutad adjuvant endokrin behandling, samt – i de fall CDK4/6-hämmare tidigare använts adjuvant – först efter ett behandlingsfritt intervall om minst 12 månader. Mot denna bakgrund bedöms det föreligga en kvarstående osäkerhet avseende i vilken utsträckning tidigare exponering för CDK4/6-hämmare, särskilt vid kort tidsintervall till återfall, kan påverka effekten av fortsatt CDK4/6-blockad som del av behandling i avancerad sjukdom.

Enligt både TLV:s kliniska expert och data från NKBC (medianålder enligt NKBC är 65 [53-76]⁴) var medianåldern i studien (54,0 [27–79]) lägre än vad som förväntas i svensk klinisk praxis. Behandlingen var aktuell bara för patienter med god ECOG prestationsstatuspoäng/performance status (0–1). TLV konstaterar därför att det återstår att utvärdera hur patienter med svårare sjukdom skulle svara på kombinationsbehandlingen.

Patienter med typ 1- eller typ 2-diabetes som krävde fortsatt behandling exkluderades från studien och ytterligare studier behövs för att utvärdera nytta-riskprofilen i denna population. Dessutom var hyperglykemi en mycket vanlig rapporterad biverkan (63,4 %) hos patienter i inavolisib-gruppen och ledde i två fall till utsättande av behandling. Sedan tidigare är hyperglykemi en känd biverkning vid behandling med PI3K-hämmare. Eftersom hyperglykemi var en mycket vanlig rapporterad biverkan hos patienter i inavolisib-gruppen medför detta att det råder viss osäkerhet kring hur väl studien faktiskt kunde dubbelblindas i praktiken. PFS utvärderad av en oberoende, blindad granskningskommitté (utan tillgång till biverkningsdata) uppvisade dock samstämmiga resultat med prövarens bedömning.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att behandling med inavolisib i tillägg till palbociklib och fulvestrant av vuxna patienter med PIK3CA-muterad, östrogenreceptor- (ER)-positiv, HER2-negativ, lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer, efter recidiv under eller inom 12 månader efter avslutad adjuvant endokrin behandling, leder till kliniskt relevant och statistiskt signifikant förlängning av både progressionsfri och total överlevnad, jämfört med inget tillägg till palbociklib och fulvestrant. TLV:s bedömning av effekt baseras i huvudsak på den europeiska läkemedelsmyndighetens, EMA:s, utvärdering.

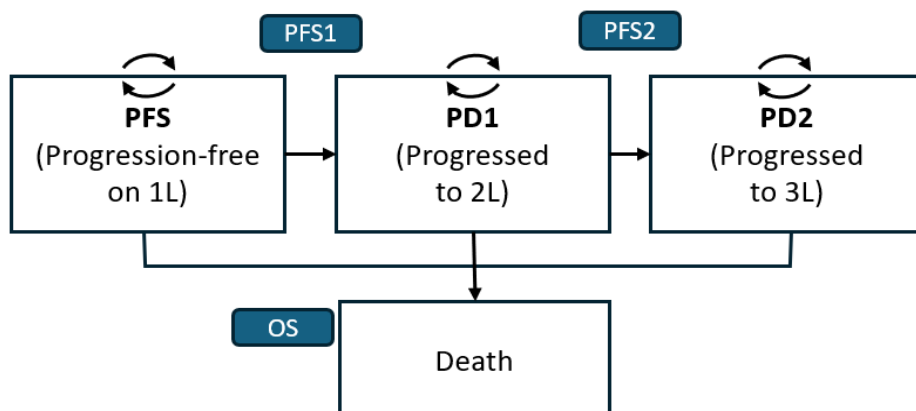
⁴ Data avser oavsett PIK3CA-mutation

7 Hälsoekonomi

7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Företaget har kommit in med en kostnadsnyttoanalys i form av en partitioned survival-modell. Modellen består av fyra hälsotillstånd: progressionsfri sjukdom, progredierad sjukdom i andra linjen, progredierad sjukdom i tredje linjen och död, se Figur 5 nedan. Samtliga patienter startar i det progressionsfria tillståndet där de antas erhålla behandling med Itovebi som tillägg till Ibrance och fulvestrant eller inget tillägg till Ibrance och fulvestrant, det vill säga behandling med enbart Ibrance i kombination med fulvestrant. Patienterna i modellen avbryter behandling vid oacceptabla biverkningar eller progression.

Figur 5. Modellstruktur i företags hälsoekonomiska analys



Patienternas genomsnittsalder vid behandlingsstart är [--] år i enlighet med medianåldern för påbörjad behandling i INAVO120-studien. Kostnader och hälsoeffekter diskonteras med en årlig diskonteringsränta om tre procent och företaget antar en livstidshorisont för patienterna motsvarande maximalt [--] år i sina beräkningar. Längden på en cykel i modellen motsvarar 7 dagar.

TLV:s bedömning: Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara bättre för Itovebi som tillägg till Ibrance och fulvestrant än för inget tillägg till Ibrance och fulvestrant baseras TLV:s hälsoekonomiska analys på en kostnadsnyttoanalys.

TLV bedömer vidare att företags modellstruktur representerar sjukdomsförloppet väl genom att rimliga hälsotillstånd inkluderas i modellen.

Med stöd av utlåtande från klinisk expert bedömer TLV ålder vid modellstart i företags grundscenario är lägre än vad som kan förväntas i svenska förhållanden. TLV justerar därför upp startåldern till [--] år.

7.2 Effektmått

7.2.1 Klinisk effekt

Kliniska data i den hälsoekonomiska modellen hämtas från fas III-studien INAVO120 (datainsamling den 15 november 2024). För vidare läsning om INAVO120, se avsnitt 6.1.

De viktigaste effektmått i företags hälsoekonomiska modell är PFS1, PFS2 och OS. Eftersom modellens tidshorisont överskrider uppföljningstiden från den kliniska studien som ligger till grund för effektoppskattningarna har företaget extrapolerat sina data.

Företaget har extrapolerat OS med en gammafördelning i båda armarna (Figur 6). Det är dock inte den fördelning med bäst statistisk passform för någon av armarna. Däremot är det liten skillnad mellan de olika fördelningarna och den visuella passformen för de flesta fördelningar stämmer överens.

Figur 6. Total överlevnad i företagets grundscenario

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Företaget har extrapolerat PFS1 för båda armarna med en log-logistisk fördelning. Det är fördelningen som ger bäst statistisk passform till KM-data för Itovebi-armen. För kontrollarmen är det log-normalfördelning som har bäst statistisk passform, men företaget påpekar att båda armarna med fördel bör extrapoleras med samma fördelning eftersom antagandet om proportionella hasarder annars inte håller. Därmed bedömer företaget att log-logistisk fördelning är den fördelning som ger bäst passform för båda armar (Figur 7).

Figur 7. Progressionsfri överlevnad i första linjen i företagets grundscenario

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Företaget har validerat extrapoleringarna av OS, PFS1 och PFS2 i kontrollarmen mot real world data (RWD) från Flatiron Health-databasen som innehåller data på över två miljoner amerikanska patienter från över 250 olika cancerkliniker. Företaget påpekar att flera av fördelningarna modellerar OS som är i enlighet med RWD och gammafördelningen är en av

dess. Företaget menar att även PFS1 bör bedömas rimliga utifrån validering med externa data från Flatiron-databasen.

I INAVO120 uppmättes inte PFS2 som effektmått. Företaget har i stället använt tid till avslutad behandling i andra linjen som proxymått. Medianlängden för proxymåttet för PFS2 i INAVO120 uppgick till 24 månader och 14,5 månader i Itovebi-armen respektive kontrollarmen. Skillnaden är statistiskt signifikant, vilket företaget menar tyder på att det finns en fortsatt effekt i PFS även efter avslutad behandling.

Företaget extrapolerar proxy för PFS2 med en gammafördelning för båda armarna. Det är dock inte den fördelning med bäst statistisk passform för någon av armarna. Företaget har valt gamma-fördelning och motiverat sitt val med att den modellerar något sämre överlevnad, vilket företaget menar överensstämmer med att PIK3CA-muterade patienter normalt har något sämre överlevnad jämfört med patienter utan mutationen. Enligt företaget bedöms log-logistisk fördelning vara för lik RWD. PFS2 i företags grundscenario presenteras i Figur 8 nedan.

Figur 8. Progressionsfri överlevnad i andra linjen i företags grundscenario

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

TLV:s diskussion

I TLV:s grundscenario modelleras OS och PFS1 i enlighet med företaget. Detta har verifierats med TLV:s kliniska expert.

Företaget använder tid till avslutad behandling i andra linjen som proxy för progressionsfri överlevnad i andra linjen. Enligt TLV:s kliniska expert är detta ett rimligt proxymått. Motsvarande förhållande mellan behandlingslängd i första linjen och PFS1 stämmer bra överens vilket borde vara en indikation på att samma förhållande bör gälla även i nästa linje. Däremot menar TLV att ett proxymått alltid är förknippat med mer osäkerheter än det finns data för det faktiska önskade måttet, vilket gör att modelleringen av dessa data bör göras med något mer försiktighet.

Företagets val av extrapoleringsfördelning, d.v.s. gammafördelning i båda armarna, har måttlig visuell och statistisk passform men om endast dessa kriterier avgör finns det bättre val. Enligt TLV passar log-logistisk fördelning bättre utifrån mått för statistisk passform och TLV anser även att den visuella passformen blir bättre för båda armarna med en sådan fördelning jämfört med en gammafördelning.

Vid validering mot RWD menar TLV att om Flatiron Health-databasen används för validering av OS och PFS1 bör den även användas för att validera PFS2. Att hävda att den modellerade

överlevnaden bör vara sämre än RWD i PFS2, men inte för de andra effektmåten, är inte realistiskt utan samma resonemang bör, enligt TLV, föras för alla tre effektmåten. Log-logistisk fördelning är den fördelning som ligger närmast RWD.

TLV justerar därför extrapoleringsfördelning av PFS2 till en log-logistisk fördelning. Detta har relativt stor påverkan på resultatet och TLV visar därmed alternativa extrapoleringar i känslighetsanalyser. PFS2 i TLV:s grundscenario presenteras i Figur 9 nedan.

Figur 9. Progressionsfri överlevnad i andra linjen i TLV:s grundscenario

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets modellering av OS och PFS1 är rimlig men ändrar extrapoleringsfördelningen av PFS2 till en log-logistisk fördelning.

7.2.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Inom ramen för INAVO120 har data över patienternas livskvalitet hämtats med hjälp av EQ-5D-5L-formulär. Företaget har omvandlat data till EQ-5D-3L med hjälp av en metod av Hernandez et al. Brittiska allmänhetens värdering av de olika kombinationerna skapar nyttovikter mellan 0 och 1 för de olika hälsotillstånden.

Företaget påpekar att svarsantalet i tillståndet PD2 var väldigt få⁵ och att tolkning av skattningar av livskvaliteten utifrån dessa data därför är förknippad med mycket stora osäkerheter. Företaget har därför hämtat ytterligare data över livskvalitet och uppskattar aggregerade nyttovikter även utifrån dessa data. De externa livskvalitetsdata är hämtade från Lloyd et al. 2006 [25].

Patienter som befinner sig i samma hälsostadie antas ha samma livskvalitet, oavsett behandlingsarm. Skillnaden i antalet vunna QALYs mellan behandlingsarmarna beror således på att patienterna spenderar olika lång tid i respektive hälsostadie. Livskvalitetsvikterna åldersjusteras och företaget beaktar livskvalitetsförluster till följd av biverkningar. Dessa påverkar resultatet marginellt.

De antagna nyttovikterna i företagets grundscenario presenteras i Tabell 2 nedan. Livskvaliteten åldersjusteras i företagets grundscenario.

⁵ 21 patienter, vilket var 13 procent av patienterna i PD2-tillståndet

Tabell 2. Nyttovikter för hälsorelaterad livskvalitet i företagets grundscenari

Hälsotillstånd	INAVO120	Företagets grundscenari
Progressionsfri	[--]	[--]
Progredierad till andra linjen	[--]	[--]
Progredierad till tredje linjen	[--]	[--]

TLV:s diskussion

TLV noterar att skillnaden i uppskattad hälsorelaterad livskvalitet mellan de tre hälsotillstånden i företagets grundscenari är stor. Livskvalitetsvikten i det progressionsfria tillstånd som antas är relativt hög sett till normalbefolkningen och innebär att redan vid modellstart upplever patienterna samma livskvalitet som normalbefolkningen. TLV bedömer detta som optimistiskt och menar att nyttovikten i det progressionsfria tillståndet kan vara överskattad.

Vidare är det väldigt stor skillnad mellan PD1 och PD2-tillstånden, relativt till skillnaden mellan PFS och PD1 (se Tabell 2 ovan). I de uppskattade vikterna som enbart baseras på data från INAVO120 är skillnaden inte alls lika stor. Dessa nyttovikter presenteras i Tabell 3 nedan. TLV:s kliniska expert uppskattar att det är rimligt med en gradvis försämring av livskvalitet mellan progressioner, men en så pass uttalad skillnad mellan PD1 och PD2 kan innebära att modellen antar en större försämring i senare linjer än vad som nödvändigtvis gäller för den genomsnittliga patienten.

Nyttovikterna baserade på data från INAVO120-studien resulterar i stället i en relativt liten skillnad mellan PD1 och PD2. TLV är eniga med företaget om att den låga mängden data för PD2-tillståndet innebär osäkerheter och att nyttovikten för det tillståndet kan vara överskattad. Sannolikt bör den mest realistiska nyttovikten ligga någonstans däremellan. TLV gör därför ett antagande att den absoluta skillnaden mellan vardera hälsotillstånd är lika stor. Detta stöds av TLV:s kliniska expert. TLV justerar därför nyttovikterna för alla tre hälsotillstånden, vilket innebär att TLV justerar för tillstånden PFS och PD1 i enlighet med INAVO120-studien och antar en vikt på [--] för PD2. Detta presenteras i den högra kolumnen i Tabell 3 nedan.

Tabell 3. Nyttovikter för hälsorelaterad livskvalitet i TLV:s grundscenari

Hälsotillstånd	INAVO120	TLV:s grundscenari
Progressionsfri	[--]	[--]
Progredierad till andra linjen	[--]	[--]
Progredierad till tredje linjen	[--]	[--]

TLV:s bedömning: TLV bedömer att nyttovikterna i företagets grundscenari är förknippade med osäkerheter. TLV justerar vikterna utifrån data från studien INAVO120 för PFS och PD1-tillstånden och antar samma absoluta skillnad mellan alla tre hälsotillstånden.

7.3 Kostnader

7.3.1 Kostnader för läkemedlet

I Tabell 4 nedan redovisas de läkemedel och förpackningar som är inkluderade i företagets hälsoekonomiska analys.

Tabell 4. Läkemedelskostnader

Läkemedel	Beredningsform	Styrka	Förpackningsstorlek	Pris
Itovebi	Filmdragerad tablett	3 mg	28 st	68 271,50 kr
		9 mg	28 st	135 243,00 kr
Ibrance	Kapsel, hård	125 mg	21 st	17 526,60 kr
Fulvestrant	Injektionsvätska, lösning	250 mg	2x5 ml	560,40 kr

Rekommenderad dos av Itovebi är 9 mg som tas oralt en gång dagligen. Detta ska administreras i kombination med Ibrance och fulvestrant. Rekommenderad dos av Ibrance är 125 mg oralt en gång dagligen under 21 dagar i följd följt av 7 dagar utan behandling, vilket utgör en komplett cykel på 28 dagar. Den rekommenderade dosen av fulvestrant är 500 mg administrerat intramuskulärt på dag 1, 15 och 29, därefter en gång i månaden [14].

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Inom ramen för dessa överläggningar har företaget och regionerna kommit överens om att teckna en sidoöverenskommelse. Sidoöverenskommelsen innebär att läkemedelskostnaderna för användning av Itovebi minskar. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

7.3.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Administreringskostnader

Företaget tillämpar en administreringskostnad om 1 729 kronor för intramuskulär administrering av fulvestrant, med hänvisning till Södra sjukvårdsregionens prislista från 2026. Denna kostnad motsvarar kostnaden av ett besök hos vårdpersonal på hematologiavdelning. Administreringen innebär en injektion med en spruta som beräknas ta mellan 1 – 2 minuter per injektion [14].

Vårdbesök och monitorering

Företagets analys inkluderar kostnader för vårdbesök och monitorering. Kostnader för vårdbesök och monitorering baseras på Södra sjukvårdsregionens prislista från 2026. Antal vårdbesök per år baseras på utlåtande från företagets kliniska experter.

Efterföljande behandling

Baserat på INAVO120 antar företaget att patienter som behandlas med Itovebi som tillägg till, respektive inget tillägg till, Ibrance och fulvestrant kommer att få liknande, men inte identisk, efterföljande läkemedelsbehandling. Fördelningen för vardera arm och linje presenteras i Tabell 5 nedan.

Tabell 5. Fördelning av behandlingar i andra och tredje behandlingslinjerna i företagets grundscenario

Andra linjen	Itovebi + p + f	Placebo + p + f
Kapcitabin	[--]	[--]
Exemestane	[--]	[--]
Alpelisib (Piqray)	[--]	[--]
Tredje linjen		
Efter kap: T-DXd (Enhertu)	[--]	[--]
Paklitaxel, veckovis	[--]	[--]
Eribulin	[--]	[--]

7.3.3 Övriga direkta kostnader

Företagets analys inkluderar kostnader för vård kopplade till biverkningar. Resultatet påverkas marginellt av justeringar i dessa kostnader varpå TLV inte har bedömt huruvida de är rimliga eller ej.

Företaget antar en engångskostnad om 101 000 kronor för palliativ vård oavsett behandling och hänvisar till TLV:s utredning av Enhertu (dnr 4102/2022).

7.3.4 Indirekta kostnader

Indirekta kostnader är inte inkluderade i företagets grundscenario.

TLV:s bedömning: Vid en sammantagen bedömning anser TLV att företagets antaganden om kostnader är rimliga men gör mindre justeringar avseende vårdbesök och efterföljande behandling i enlighet med utlåtande från TLV:s kliniska expert.

8 Resultat av hälsoekonomisk analys

I följande avsnitt presenteras resultaten av både företagets och TLV:s analyser när Itovebi som tillägg till Ibrance och fulvestrant jämförs med inget tillägg till Ibrance och fulvestrant vid behandling av vuxna patienter med PIK3CA-muterad, östrogenreceptor- (ER)-positiv, HER2-negativ, lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer, efter recidiv under eller inom 12 månader efter avslutad adjuvant endokrin behandling.

Enligt resultatet från företagets grundscenario, som presenteras i avsnitt 8.1.2, uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till cirka 4,8 miljoner kronor. I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden per QALY till cirka [--] kronor respektive 956 000 kronor, beroende på om sidoöverenskommelsen inkluderas i analysen eller inte. Detta presenteras i avsnitt 8.2.2. Utöver grundscenariot presenterar TLV även känslighetsanalyser, vilka redovisas i avsnitt 8.2.3.

8.1 Företagets grundscenario

8.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- OS och PFS2 modelleras med en gammafördelning i båda armarna
- PFS1 modelleras med en log-logistisk fördelning i båda armarna
- Företaget baserar nyttovikter för hälsorelaterad livskvalitet på aggregerade data från INAVO120 och en extern källa.
- Företaget utgår från en ålder på [--] år vid modellstart.

8.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

I Tabell 6 nedan redovisas företagets grundscenario. Läkemedelskostnaden för Itovebi i tillägg till fulvestrant och Ibrance är betydligt högre än den för inget tillägg till fulvestrant och Ibrance. Skillnaden i efterföljande behandling beror på att patienter i kontrollgruppen antas progrediera i en högre takt jämfört med Itovebi-armen. Den beräknade kostnaden per QALY är cirka 4,8 miljoner kronor, med en QALY-vinst på [--].

Tabell 6 Resultat i företagets grundscenario, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Itovebi + f + p	f + p	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	--	--	--
Administreringskostnader	--	--	--
Övrigt resursutnyttjande	--	--	--
Efterföljande behandling	--	--	--
Kostnader, totalt	--	--	--
Levnadsår (odiskonterade)	--	--	--
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	--	--	--
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	4 834 911 kr		

8.2 TLV:s grundscenario

8.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

- PFS2 modelleras med en log-logistisk fördelning.
- TLV antar att den absoluta skillnaden i upplevd hälsorelaterad livskvalitet är lika stor mellan de tre hälsotillstånden. TLV antar nyttovikter för PFS och PD1 från INAVO120-

studien och antar att den absoluta skillnaden mellan PD1 och PD2 är lika stor som mellan PFS1 och PD1.

- Justerar upp frekvensen av några olika resursutnyttjanden.
- Justerar om andelarna för efterföljande behandlingar.

8.2.2 Resultat i TLV:s grundscenario

TLV presenterar två resultat, ett inklusive och ett exklusive sidoöverenskommelsen. Resultatet exklusive sidoöverenskommelsen presenteras i Tabell 7 nedan. Likt företagets grundscenario är läkemedelskostnaden för Itovebi-armen betydligt högre än för kontrollarmen. Den beräknade kostnaden per QALY uppgår till cirka [--] kronor, med en QALY-vinst på 0,46.

Tabell 7. Resultat i TLV:s grundscenario, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Itovebi + f + p	f + p	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	--	--	--
Administreringskostnader	--	--	--
Övrigt resursutnyttjande	--	--	--
Efterföljande behandling	--	--	--
Kostnader, totalt	--	--	--
Levnadsår (odiskonterade)	--	--	--
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	--	--	--
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			--

Resultatet inklusive sidoöverenskommelsen presenteras i Tabell 8 nedan. Den beräknade kostnaden per QALY uppgår till cirka 956 000 kronor, med en QALY-vinst på 0,46.

Tabell 8. Resultat i TLV:s grundscenario, inkl. sidoöverenskommelse, diskonterat där inte annat uppges.

	Itovebi + f + p	f + p	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	--	--	--
Administreringskostnader	--	--	--
Övrigt resursutnyttjande	--	--	--
Efterföljande behandling	--	--	--
Kostnader, totalt	--	--	435 247 kr
Levnadsår (odiskonterade)	--	--	0,52
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	--	--	0,46
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			956 499 kr

8.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

Tabell 9. TLV:s känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser	Skillnad kostnader (+/-)	Skillnad QALYs (+/-)	Kostnad/QALY
Grundscenario	435 247 kr	0,46	956 499 kr
Diskonteringsränta (3% effekt & 3% kostnader)	0%	449 665 kr	0,50
	5%	426 402 kr	0,43
Startålder ([--] år)	-- år	435 247 kr	0,46
	-- år	435 247 kr	0,45
Tidshorisont ([--] år)	-- år	435 247 kr	0,46
	-- år	434 389 kr	0,45

Hälsorelaterad livskvalitet nyttovikter. PFS: [--]; PD1: [--]; PD2: [--]	Samma som företaget	435 247 kr	0,54	803 850 kr
	Utifrån INAVO120	435 247 kr	0,43	1 007 724 kr
Extrapolering av PFS1 (log-logistisk i båda armarna)	Gamma i båda armarna	478 102 kr	0,44	1 089 185 kr
	Itovebi = log-logistisk Placebo = generaliserad gamma	431 794 kr	0,46	948 670 kr
Extrapolering av PFS2 (log-logistisk i båda armarna)	Gamma-fördelning i båda armarna	411 489 kr	0,47	885 209 kr

8.2.4 Osäkerhet i resultaten

Företagets hälsoekonomiska underlag är baserat på en direktjämförande fas III-studie, vilket minskar osäkerheten i analysen. Samtidigt modelleras progressionsfri överlevnad i andra linjen med ett proxymått, vilket bidrar med osäkerheter.

Skattningen av nyttovikter för hälsorelaterad livskvalitet är också förknippad med osäkerheter, främst i PD2-tillståndet. Detta eftersom den skattade vikten för PD2-tillståndet baseras på få patienter. Sammantaget bedömer TLV att livskvalitetsvikterna står för de största osäkerheterna i analysen.

Sammantaget bedömer TLV att osäkerheten i analysen är hög.

8.3 Samlad bedömning av resultaten

TLV har utrett Itovebi som tillägg till fulvestrant och Ibrance vid behandling av vuxna patienter med PIK3CA-muterad, östrogenreceptor- (ER)-positiv, HER2-negativ, lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer, efter recidiv under eller inom 12 månader efter avslutad adjuvant endokrin behandling. Itovebi bedöms ha bättre klinisk effekt jämfört med inget tillägg till fulvestrant och Ibrance och TLV:s hälsoekonomiska analys baseras därmed på en kostnadsnyttoanalys.

Företagets kliniska underlag baseras på en direktjämförande studie och visar på statistiskt signifikanta skillnader i total överlevnad (OS), progressionsfri överlevnad i första (PFS1) och andra linjen (PFS2). Överlevnadsdata har relativt lång uppföljningstid. Trots det är långsiktig modellering av överlevnaden förknippad med viss osäkerhet.

För OS och PFS1 är TLV eniga med företagets modelleringar men TLV påpekar att modelleringen av PFS2 är förknippad med osäkerheter. För att modellera PFS2 används tid till avslutad behandling i andra linjen som ett proxymått. TLV justerar modelleringen mot bakgrund av osäkerheten som uppstår vid användningen av ett proxymått och för att bättre överensstämma med RWD.

TLV noterar även osäkerheter gällande data över hälsorelaterad livskvalitet som används för att skatta nyttovikterna som går in i modellen. Företaget inkluderar externa data vilket TLV bedömer leder till en risk att nyttovikten i PD2-tillståndet underskattas. TLV justerar därför nyttovikterna genom att exkludera externa data och anta samma absoluta skillnad i nyttovikterna mellan de tre hälsotillstånden.

I TLV:s kostnadsnyttoanalys skattas kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår, exklusive sidoöverenskommelsen, till cirka [--] kronor och patienterna som behandlas vinner 0,46 fler kvalitetsjusterade levnadsår än jämförelsealternativet. I TLV:s kostnadsnyttoanalys skattas kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår, inklusive sidoöverenskommelsen, till nästan 1 miljon kronor.

9 Referenser

- [1] Nationellt kvalitetsregister för bröstcancer (NKBC). (2026, 2026-06-08) *Årsrapport 2025*. Available: <https://statistik.incanet.se/brostcancer/>
- [2] Socialstyrelsen, Cancerfonden. (2023, 2026-06-08) *Cancer i siffror*. Available: <https://static-files.cancerfonden.se/Cancer-i-siffror-2023.pdf>
- [3] Socialstyrelsen. (2025, 2026-06-08) *Statistik om dödsorsaker år 2024*. Available: <https://www.socialstyrelsen.se/contentassets/53d951607fb1421382954e156700a206/2025-9-9775.pdf>
- [4] C. Dauphine, A. Moazzez, J. C. Neal, R. T. Chlebowski, and J. Ozao-Choy, "Single Hormone Receptor-Positive Breast Cancers Have Distinct Characteristics and Survival," *Ann Surg Oncol*, vol. 27, no. 12, pp. 4687-4694, Nov 2020.
- [5] M. National Cancer Institute. Bethesda, "SEER Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer Subtypes," 2025.
- [6] C. L. Alves and H. J. Ditzel, "Drugging the PI3K/AKT/mTOR Pathway in ER+ Breast Cancer," *Int J Mol Sci*, vol. 24, no. 5, p. 4522, Feb 24 2023.
- [7] K. Reinhardt, K. Stückerath, C. Hartung, S. Kaufhold, C. Uleer, V. Hanf *et al.*, "PIK3CA-mutations in breast cancer," *Breast Cancer Res Treat*, vol. 196, no. 3, pp. 483-493, Dec 2022.
- [8] M. Fillbrunn, J. Signorovitch, F. André, I. Wang, I. Lorenzo, A. Ridolfi *et al.*, "PIK3CA mutation status, progression and survival in advanced HR + /HER2- breast cancer: a meta-analysis of published clinical trials," *BMC Cancer*, vol. 22, no. 1, p. 1002, Sep 21 2022.
- [9] E. J. Anderson, L. E. Mollon, J. L. Dean, T. L. Warholak, A. Aizer, E. A. Platt *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.
- [10] O. Martínez-Sáez, N. Chic, T. Pascual, B. Adamo, M. Vidal, B. González-Farré *et al.*, "Frequency and spectrum of PIK3CA somatic mutations in breast cancer," *Breast Cancer Res*, vol. 22, no. 1, p. 45, May 13 2020.
- [11] C. Schagerholm, S. Robertson, H. Toosi, E. G. Sifakis, and J. Hartman, "PIK3CA mutations in endocrine-resistant breast cancer," *Sci Rep*, vol. 14, no. 1, p. 12542, May 31 2024.
- [12] J. L. Caswell-Jin, S. K. Plevritis, L. Tian, C. J. Cadham, C. Xu, N. K. Stout *et al.*, "Change in Survival in Metastatic Breast Cancer with Treatment Advances: Meta-Analysis and Systematic Review," *JNCI Cancer Spectr*, vol. 2, no. 4, p. pky062, Nov 2018.
- [13] K. Gelmon, C. Villarreal-Garza, D. Aubel, S. R. H. Maues, L. Travado *et al.*, "Improving the quality of life of people with advanced breast cancer: a global expert review and call-to-action for 2025-2035 (goal 3)," *Breast*, vol. 84, p. 104603, Dec 2025.
- [14] European Medicines Agency (EMA). (2025, 2026-06-08) *Itovebi (inavolisib) Produktresumé*. Available: https://www.ema.europa.eu/sv/documents/product-information/itovebi-epar-product-information_sv.pdf
- [15] Regionalt cancercentrum samverkan. (2025, 2026-06-08) *Nationellt vårdprogram bröstcancer 2025-11-11, version 5.4*. Available: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/brostcancer/vardprogram/>
- [16] M. Brandao, C. Maurer, P. K. Ziegelmann, N. F. Ponde, A. Ferreira, S. Martel *et al.*, "Endocrine therapy-based treatments in hormone receptor-positive/HER2-negative advanced breast cancer: systematic review and network meta-analysis," *ESMO Open*, vol. 5, no. 4, Aug 2020.
- [17] L. Mastrantonì, A. Orlandi, A. Palazzo, G. Garufi, A. Fabi, G. Daniele *et al.*, "The likelihood of being helped or harmed as a patient-centred tool to assess cyclin dependent kinase 4/6 inhibitors clinical impact and safety in metastatic breast cancer: a systematic review and sensitivity-analysis," *EClinicalMedicine*, vol. 56, p. 101824, Feb 2023.
- [18] F. Petrelli, A. Ghidini, R. Pedersini, M. Cabiddu, K. Borgonovo, M. C. Parati *et al.*, "Comparative efficacy of palbociclib, ribociclib and abemaciclib for ER+ metastatic

- breast cancer: an adjusted indirect analysis of randomized controlled trials," *Breast Cancer Res Treat*, vol. 174, no. 3, pp. 597-604, Apr 2019.
- [19] H. S. Rugo, A. Haltner, L. Zhan, A. Tran, E. Bananis, B. Hooper *et al.*, "Matching-adjusted indirect comparison of palbociclib versus ribociclib and abemaciclib in hormone receptor-positive/HER2-negative advanced breast cancer," *J Comp Eff Res*, vol. 10, no. 6, pp. 457-467, Apr 2021.
 - [20] H. S. Rugo, R. M. Layman, F. Lynce, X. Liu, B. Li, L. McRoy *et al.*, "Comparative overall survival of CDK4/6 inhibitors plus an aromatase inhibitor in HR+/HER2- metastatic breast cancer in the US real-world setting," *ESMO Open*, vol. 10, no. 1, p. 104103, Jan 2025.
 - [21] N. C. Turner, S. A. Im, C. Saura, D. Juric, S. Loibl, K. Kalinsky *et al.*, "Inavolisib-Based Therapy in PIK3CA-Mutated Advanced Breast Cancer," *N Engl J Med*, vol. 391, no. 17, pp. 1584-1596, Oct 31 2024.
 - [22] K. L. Jhaveri, S. A. Im, C. Saura, S. Loibl, K. Kalinsky, P. Schmid *et al.*, "Overall Survival with Inavolisib in PIK3CA-Mutated Advanced Breast Cancer," *N Engl J Med*, vol. 393, no. 2, pp. 151-161, Jul 10 2025.
 - [23] European Medicines Agency (EMA). (2026, 2026-06-24) *Minjuvi (tafasitamab) European Public Assessment Report (EPAR)*. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/minjuvi-vr-0000255975-epar-assessment-report-variation_en.pdf
 - [24] ClinicalTrials.gov, "A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Treatment Combinations in Patients With Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer (Morpheus-panBC)," 2026.
 - [25] A. Lloyd, B. Nafees, J. Narewska, S. Dewilde, and J. Watkins, "Health state utilities for metastatic breast cancer," *Br J Cancer*, vol. 95, no. 6, pp. 683-90, Sep 18 2006.

Bilagor

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

7 § första stycket

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket beslutar om ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § ska ingå i läkemedelsförmånerna och fastställer inköpspris och försäljningspris som, med de undantag som anges i 7 a och 7 b §§, ska tillämpas av öppenvårdsapoteken.

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 (förmånslagen). Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

9 § Innan Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket meddelar beslut i frågor som avses i 7 § ska sökanden och regionerna ges tillfälle till överläggningar med myndigheten.

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 (förmånsbegränsning). 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.